Santé Canada Health Canada

Votre santé et votre sécurité... notre priorité. *Your health and safety... our priority.*

Projet de décision de réévaluation PRVD2017-10

Bromure de sodium

(also available in English)

Le 31 juillet 2017

Ce document est publié par l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire de Santé Canada. Pour de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec :

Publications
Agence de réglementation de
la lutte antiparasitaire
Santé Canada
2720, promenade Riverside
I.A. 6607 D
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Internet : pmra.publications@hc-sc.gc.ca

Télécopieur : 613-736-3758
Service de renseignements :
1-800-267-6315 ou 613-736-3799
pmra.infoserv@hc-sc.gc.ca

Canada

ISSN : 1925-0975 (imprimée)
1925-0983 (en ligne)

Numéro de catalogue : H113-27/2017-10F (publication imprimée)
H113-27/2017-10F-PDF (version PDF)

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par le ministre de Santé Canada, 2017

Tous droits réservés. Il est interdit de reproduire ou de transmettre l'information (ou le contenu de la publication ou du produit), sous quelque forme ou par quelque moyen que ce soit, reproduction électronique ou mécanique, photocopie, enregistrement sur support magnétique ou autre, ou de la verser dans un système de recherche documentaire, sans l'autorisation écrite préalable du ministre de Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, Ottawa (Ontario) K1A 0S5.

Table des matières

Résumé 1
Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire de Santé Canada 1
Réévaluation du bromure de sodium 1
Principales conclusions 2
Prochaines étapes 2
Aperçu 3
Projet de décision de réévaluation concernant le bromure de sodium 3
Qu'est-ce que le bromure de sodium? 3
Les utilisations approuvées du bromure de sodium peuvent-elles nuire à la santé humaine? 4
Risques liés à la manipulation et à l'application de produits contenant du bromure de sodium 5
Risques en milieu résidentiel et autres milieux non professionnels 5
Le bromure de sodium peut-il nuire à l'environnement? 7
Quelle est la valeur du bromure de sodium pour les Canadiens? 7
D'autres mesures sont-elles requises pour réduire davantage les risques? 7
Quels renseignements scientifiques supplémentaires sont requis? 8
Prochaines étapes 8
Évaluation scientifique 11
1.0 Introduction 11
2.0 Le principe actif de qualité technique, ses propriétés et ses utilisations 11
2.1 Description du principe actif de qualité technique 11
2.2 Propriétés physiques et chimiques du principe actif de qualité technique 12
2.3 Description des utilisations homologuées du bromure de sodium 12
3.0 Effets sur la santé humaine et animale 13
3.1 Résumé toxicologique 13
3.1.1 Caractérisation des risques selon la *Loi sur les produits antiparasitaires* 27
3.2 Détermination de la dose aiguë de référence 29
3.3 Détermination de la dose journalière admissible 29
3.4 Évaluation du risque de cancer 29
3.5 Évaluation des risques professionnels et autres que professionnels 30
3.5.1 Sélection des critères d'effet toxicologique aux fins de l'évaluation des risques professionnels et autres que professionnels 30
3.5.2 Évaluation de l'exposition professionnelle et des risques connexes 32
3.5.3 Évaluation de l'exposition non professionnelle et résidentielle et des risques connexes 33
3.6 Évaluation de l'exposition globale et des risques connexes 37
3.6.1 Évaluation de l'exposition non professionnelle et alimentaire globale et des risques connexes 37
3.7 Évaluation des risques cumulatifs 39
4.0 Effets sur l'environnement 39
4.1 Devenir et comportement dans l'environnement 39
4.2 Caractérisation des risques pour l'environnement 40
4.2.1 Risques pour les organismes terrestres 40
4.2.2 Risques pour les organismes aquatiques 41
5.0 Valeur 43

6.0 Considérations relatives à la politique sur les produits antiparasitaires 44
6.1 Considérations relatives à la Politique de gestion des substances toxiques 44
6.2 Produits de formulation et contaminants préoccupants pour la santé ou l'environnement 44
7.0 Déclarations d'incident 45
8.0 Statut du bromure de sodium dans les pays de l'Organisation de coopération et de développement économiques 45
9.0 Projet de décision de réévaluation 46
9.1 Mesures réglementaires proposées concernant la santé humaine 46
9.1.1 Mesures d'atténuation proposées concernant la toxicologie 46
9.1.2 Mesures d'atténuation relatives à l'exposition professionnelle et résidentielle 46
9.2 Mesures réglementaires proposées concernant l'environnement 47
9.3 Exigences en matière de données supplémentaires 47
Liste des abréviations 49
Annexe I Produits contenant du bromure de sodium homologués au Canada en date du 13 janvier 2017 51
Annexe II Profil de toxicité et critères d'effet toxicologique pour l'évaluation des risques pour la santé 59
Tableau 1 Profil de toxicité du bromure de sodium de qualité technique 59
Tableau 2 Critères d'effet toxicologique à utiliser pour l'évaluation des risques pour la santé liés au bromate 89
Annexe III Évaluation des risques pour l'environnement 91
Tableau 1 Concentrations prévues dans l'environnement de l'acide hypobromeux (mesuré sous forme de brome) selon la modélisation de niveau Ic effectuée par l'EPA 91
Tableau 2 Résumé des effets de l'acide hypobromeux (mesuré sous forme de brome) sur les espèces d'eau douce et les espèces marines 91
Tableau 3 Critères d'effet toxicologique utilisés pour l'évaluation des risques pour les organismes aquatiques liés à l'acide hypobromeux 93
Tableau 4 Résumé des risques pour les organismes aquatiques 94
Tableau 5 Considérations relatives à la Politique de gestion des substances toxiques – Évaluation en fonction des critères de la voie 1 de cette politique 95
Annexe IV Modifications proposées aux étiquettes des produits contenant du bromure de sodium 96
Références 99

Résumé

Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire de Santé Canada

L'objectif principal de Santé Canada en matière de réglementation des pesticides est de protéger la santé des Canadiens et leur environnement. Les pesticides doivent être homologués par l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) de Santé Canada avant d'être importés, vendus ou utilisés au Canada. Avant d'être homologués, les pesticides doivent faire l'objet d'évaluations rigoureuses et fondées sur des données probantes de leur valeur et de leurs risques pour la santé humaine et pour l'environnement.

En vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires*, l'ARLA doit réévaluer tous les pesticides homologués de façon cyclique pour s'assurer qu'ils respectent toujours les normes sanitaires et environnementales en vigueur et qu'ils continuent d'avoir de la valeur. Toutefois, au besoin, l'ARLA peut décider d'entreprendre une réévaluation plus tôt. Les conclusions des réévaluations peuvent entraîner :

- des changements dans la façon dont les produits sont utilisés;
- des changements à l'étiquette du produit pour respecter les normes en matière de protection de la santé et de l'environnement;
- le retrait d'un produit du marché pour empêcher tout dommage futur à la santé ou à l'environnement.

La réévaluation tient compte des données fournies par les fabricants de pesticides, des rapports scientifiques publiés, des renseignements obtenus auprès d'autres organismes de réglementation ainsi que de toute autre information pertinente disponible. Pour en arriver à une décision, l'ARLA applique des méthodes d'évaluation des risques et des dangers acceptées à l'échelle internationale, ainsi que des approches et des politiques modernes de gestion des risques. Pour obtenir de plus amples renseignements sur la façon dont l'ARLA réglemente les pesticides et sur le processus d'évaluation, veuillez consulter la section Pesticides et lutte antiparasitaire du site Web Canada.ca.

Réévaluation du bromure de sodium

Le bromure de sodium est un myxobactéricide utilisé en milieu industriel. Il est également employé pour garder l'eau des piscines et des spas exempte d'algues et de bactéries.

Dans le cadre de la réévaluation du bromure de sodium, l'ARLA a évalué les risques pour la santé humaine et pour l'environnement. Dans son évaluation des risques pour la santé humaine, l'ARLA a examiné l'exposition des travailleurs et des tierces personnes découlant des utilisations industrielles, et l'exposition des Canadiens liée à l'eau de piscine et de spa traitée au bromure de sodium. L'évaluation des risques pour l'environnement portait principalement sur l'exposition des organismes aquatiques résultant du rejet de liquides industriels dans les plans d'eau naturels.

Principales conclusions

Dans la plupart des cas, les risques pour la santé humaine et pour l'environnement peuvent être atténués par le mode d'emploi sur l'étiquette. Cependant, les risques pour la santé humaine liés à certains produits pour les piscines et les spas ne peuvent être atténués, par exemple lorsque ces produits sont utilisés avec un électrolyseur. Il est donc proposé de retirer du marché les utilisations liées aux piscines et aux spas pour lesquelles les risques ne peuvent être atténués.

Prochaines étapes

Le public peut consulter le Projet de décision de réévaluation pour une période de 90 jours, à partir de la date de publication du Projet de décision de réévaluation PRVD2017-10, *Bromure de sodium*. Après avoir examiné les commentaires et les renseignements reçus durant la consultation publique, l'ARLA publiera une décision définitive.

Aperçu

Projet de décision de réévaluation concernant le bromure de sodium

Après l'évaluation des renseignements scientifiques à sa disposition, l'ARLA juge que la plupart des utilisations des produits contenant du bromure de sodium ne posent aucun risque inacceptable pour la santé humaine ou pour l'environnement, si ces produits sont utilisés conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette révisée proposée dans le présent document. L'ARLA suggère toutefois de retirer les utilisations suivantes pour les piscines et les spas puisqu'elles présentent des risques potentiels préoccupants pour la santé humaine ne pouvant être atténués :

- les générateurs de brome et les produits connexes contenant du bromure de sodium;
- les produits contenant du bromure de sodium utilisés dans les générateurs de chlore;
- les assainissants pour spas exemptés d'homologation en vertu de l'annexe II du *Règlement sur les produits antiparasitaires*.

Avant de rendre une décision finale concernant le bromure de sodium, l'ARLA acceptera et examinera tous les commentaires reçus du public au sujet du projet de décision pendant une période de 90 jours à compter de la date de publication du présent document de consultation. Veuillez faire parvenir tout commentaire aux Publications, dont les coordonnées se trouvent sur la page couverture. L'ARLA tiendra compte de toutes les données et de tous les renseignements supplémentaires reçus pendant la période de consultation publique pour prendre sa décision finale.

Qu'est-ce que le bromure de sodium?

Le bromure de sodium est homologué au Canada pour lutter contre les bactéries formant des biofilms et contre d'autres microorganismes qui forment des biofilms problématiques sur les surfaces de l'équipement en contact avec les eaux de procédé dans les usines de pâtes et papier, les tours de refroidissement et les laveurs d'air.

Le bromure de sodium est également utilisé comme produit assainissant dans l'eau des piscines et des spas. De nombreux produits contenant du bromure de sodium sont homologués pour une utilisation dans les piscines et les spas. En outre, certains produits pour spas actuellement sur le marché sont exemptés d'homologation parce qu'ils répondent aux critères énoncés à l'annexe II du *Règlement sur les produits antiparasitaires*. La réévaluation portait à la fois sur les produits pour piscines et spas qui sont homologués et sur ceux qui sont visés par l'annexe II.

Dans tous les cas, le bromure de sodium n'est efficace que s'il est activé, par exemple à l'aide d'un électrolyseur ou d'un autre composé comme le chlore. Une fois activé, le bromure de sodium est transformé en acide hypobromeux (généralement appelé brome), qui constitue le véritable biocide.

Les utilisations approuvées du bromure de sodium peuvent-elles nuire à la santé humaine?

Il est peu probable que les produits contenant du bromure de sodium pour lesquels le maintien de l'homologation est proposé nuisent à la santé humaine s'ils sont utilisés conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette révisée proposée.

Une personne peut être exposée au bromure de sodium lors de la manipulation ou de l'application du produit en milieu industriel. Une personne qui se baigne dans de l'eau traitée avec des produits contenant du bromure de sodium peut également y être exposée. Lors de l'évaluation des risques pour la santé humaine liés à l'utilisation du bromure de sodium dans les piscines et les spas, le bromate a également été évalué en tant que sous-produit de désinfection.

Les études toxicologiques effectuées sur des animaux de laboratoire permettent de décrire les effets sur la santé qui pourraient découler de divers degrés d'exposition à un produit chimique donné et de déterminer la dose à laquelle aucun effet n'est observé. La détermination des dangers pour la santé humaine associés au bromure de sodium a été basée sur les données toxicologiques relatives au bromure de sodium et à des substances chimiques connexes, le bromure de potassium et le bromure d'ammonium, qui se dissocient tous en bromure dans le corps. La détermination des dangers pour la santé humaine associés au bromate est fondée sur les études menées avec le bromate de potassium et le bromate de sodium.

Les données d'essais sur les animaux de laboratoire indiquent que le bromure de sodium de qualité technique présente une toxicité aiguë faible par voie orale et cutanée, et une toxicité aiguë modérée par inhalation. Il était de minimalement à légèrement irritant pour les yeux, mais il n'était pas irritant pour la peau et n'a causé aucune réaction allergique cutanée. Compte tenu des résultats des études de toxicité aiguë par inhalation, les mots indicateurs de danger « AVERTISSEMENT : POISON » doivent figurer sur l'étiquette du bromure de sodium de qualité technique.

Les données qui ont été fournies par les fabricants de pesticides et les renseignements provenant des publications scientifiques ont été évalués pour établir la capacité du bromure de sodium à causer divers effets tels qu'une neurotoxicité, une toxicité chronique, le cancer et des effets toxiques pour la reproduction et le développement. Les renseignements disponibles, quoique limités, n'ont pas fourni de preuves que le bromure de sodium provoque le cancer ; toutefois une incidence accrue de plusieurs types de tumeurs a été observée après une exposition à long terme au bromate. Les effets sur la glande thyroïde constituaient le critère d'effet traduisant la plus grande sensibilité dans l'évaluation des risques liés au bromure de sodium, mais des divergences ont été relevées en ce qui concerne les doses ayant causé ces effets. Les critères d'effet les plus sensibles utilisés pour l'évaluation des risques liés au bromate étaient notamment des effets sur les reins et le système reproducteur mâle.

Bien que la sensibilité des jeunes au bromate ou au bromure de sodium comparativement à celle des adultes n'ait pu être entièrement déterminée en raison du peu de données disponibles, l'évaluation des risques est effectuée pour protéger tous les groupes d'âge contre les effets toxiques potentiels avec les mesures d'atténuation des risques proposées. Ainsi, le sexe et le genre sont pris en compte dans l'évaluation des risques.

Risques liés à la manipulation et à l'application de produits contenant du bromure de sodium

Il est peu probable que l'exposition au bromure de sodium présente des risques préoccupants pour la santé des travailleurs qui manipulent le produit si celui-ci est utilisé conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette révisée proposée.

Les travailleurs peuvent être exposés au bromure de sodium pendant le mélange, le chargement ou l'application du pesticide en milieu industriel. Les estimations de l'exposition liée aux procédés industriels ont été examinées en fonction de l'indicateur de toxicité le plus sensible, notamment les effets sur la glande thyroïde.

Des risques préoccupants pour la santé ont été relevés pour les personnes qui mélangent et qui chargent des produits industriels contenant du bromure de sodium au moyen d'un système ouvert. Toutefois, l'exposition devrait être très faible si des systèmes fermés modernes sont utilisés. L'utilisation d'un système de transfert fermé et d'un système de chargement par pompe doseuse est donc proposée pour toutes les utilisations industrielles du bromure de sodium. Le port d'un équipement de protection individuelle plus complet est également proposé (dispositif de protection oculaire, combinaison résistant aux produits chimiques par-dessus un vêtement à manches longues et un pantalon long, gants résistant aux produits chimiques).

Les risques après le traitement devraient être faibles et ne sont pas préoccupants.

Les personnes qui manipulent des liquides ou des matières de procédé traités peuvent être exposées au bromure après l'application. On ne dispose actuellement d'aucune donnée permettant de caractériser l'exposition potentielle des travailleurs au bromure de sodium après son application en milieu industriel. Toutefois, l'exposition devrait être minime si le mode d'emploi figurant sur l'étiquette révisée proposée est respecté.

Risques en milieu résidentiel et autres milieux non professionnels

Les risques autres que professionnels découlant d'une exposition occasionnelle en milieu industriel ne sont pas préoccupants.

Le risque d'exposition occasionnelle au bromure de sodium est jugé faible lorsque le produit est utilisé dans les liquides de procédés industriels (par exemple, dans les usines de pâtes et papiers et les tours de refroidissement), puisque cette utilisation est limitée aux milieux industriels. De même, aucune exposition après le traitement des tierces personnes n'est à prévoir.

L'exposition après le traitement en milieu résidentiel découlant de l'utilisation d'électrolyseurs pour piscines ou spas et de produits assainissants pour spas visés par l'annexe II du *Règlement sur les produits antiparasitaires* présente des risques préoccupants. Il est donc proposé d'abandonner graduellement ces utilisations.

Une exposition après le traitement au bromure et au bromate en milieu résidentiel se produit lorsqu'une personne se baigne dans une piscine ou un spa dont l'eau a été traitée. En ce qui concerne l'exposition liée aux électrolyseurs pour piscines et spas, le risque de cancer lié au bromate et les risques autres que le cancer liés au bromure sont préoccupants pour tous les sous-groupes de la population. Il est donc proposé d'abandonner graduellement ces utilisations.

En ce qui concerne les assainissants pour spas visés par l'annexe, des risques préoccupants pour la santé ont été relevés, car les estimations de l'exposition au bromure s'approchaient des concentrations associées à des effets sur la glande thyroïde. En outre, la contribution de l'exposition au bromure provenant de l'utilisation de produits pour spas visés par l'annexe est importante, compte tenu des niveaux d'exposition associés au bromure présent naturellement dans les aliments. Par conséquent, il est proposé d'abandonner graduellement l'utilisation des produits assainissants pour spas visés par l'annexe.

Les risques pour la santé liés aux expositions après le traitement découlant de l'utilisation d'autres produits pour piscines et spas ne sont pas préoccupants si le mode d'emploi qui figure sur l'étiquette révisée proposée est respecté.

Une exposition après le traitement au bromure et au bromate en milieu résidentiel se produit lorsqu'une personne se baigne dans une piscine ou un spa dont l'eau a été traitée avec du bromure de sodium. Pour les utilisations en piscine et spas n'impliquant pas l'usage d'un électrolyseur, il est proposé d'ajouter sur l'étiquette des énoncés interdisant l'utilisation de ces produits en combinaison avec la désinfection par électrolyseur, par ozonation ou par ultraviolets afin de réduire le risque de cancer résultant de la formation de bromate.

Le risque global n'est pas préoccupant lorsque les mesures d'atténuation proposées sont prises en compte.

Par « exposition globale », on entend l'exposition totale à un pesticide donné, attribuable à l'absorption d'aliments et d'eau potable, aux utilisations en milieu résidentiel, aux sources d'exposition autres que professionnelles, et à toutes les voies d'exposition connues ou possibles (voie orale, voie cutanée et inhalation). Avec les mesures d'atténuation proposées, la contribution du bromure de sodium au risque global découlant de l'exposition au brome et au bromate est faible et non préoccupante.

Le bromure de sodium peut-il nuire à l'environnement?

Le bromure de sodium ne devrait pas poser de risques préoccupants pour l'environnement lorsqu'il est employé conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette révisée proposée.

L'exposition environnementale et les risques connexes devraient être limités en ce qui concerne l'utilisation de bromure de sodium dans les piscines et les spas. Le bromure de sodium utilisé dans les eaux de procédés industriels est mélangé avec de l'hypochlorite de sodium ou du chlore pour produire de l'acide hypobromeux, qui agit contre les bactéries, les champignons et les biofilms. Bien que les concentrations d'acide hypobromeux devraient être très faibles, elles pourraient avoir des effets toxiques sur les organismes aquatiques si elles atteignent des plans d'eau naturels. Par conséquent, des énoncés exigeant l'épuration des eaux industrielles contenant de l'acide hypobromeux avant leur rejet dans les plans d'eau naturels sont proposés sur l'étiquette de tous les produits industriels.

Quelle est la valeur du bromure de sodium pour les Canadiens?

Le bromure de sodium est homologué et largement utilisé au Canada comme myxobactéricide et comme assainissant pour piscines et spas depuis plus de 40 ans. Le bromure de sodium, qui est l'un des rares principes actifs myxobactéricides homologués, offre une solution de rechange importante pour les usines de papier et les tours de refroidissement où les programmes de lutte contre les biofilms nécessitent souvent une rotation des traitements biocides pour contrer les problèmes de résistance des biofilms.

Lorsqu'il est utilisé comme assainissant pour piscines et spas, le bromure de sodium réagit avec un oxydant pour produire du brome. La seule alternative au brome pour l'assainissement des spas et des piscines est le chlore. Même s'ils peuvent être formés à partir de plusieurs principes actifs homologués différents, le brome et le chlore sont les deux seuls produits chimiques assainissants pour piscines et spas homologués au Canada. Le brome offre certains avantages pratiques comparativement au chlore parce qu'il est moins susceptible d'être dégradé par le soleil, et qu'il constitue un assainissant plus efficace pour une plus vaste plage de pH.

D'autres mesures sont-elles requises pour réduire davantage les risques?

Les étiquettes des contenants de produits antiparasitaires homologués précisent le mode d'emploi de ces produits. On y trouve notamment des mesures de réduction des risques visant à protéger la santé humaine et l'environnement. Les utilisateurs sont tenus par la loi de s'y conformer.

À la suite de la réévaluation du bromure de sodium, l'ARLA propose d'ajouter d'autres mesures de réduction des risques à celles qui figurent déjà sur l'étiquette des produits contenant du bromure de sodium et des dispositifs connexes. Ces mesures additionnelles sont présentées ci-dessous.

Santé humaine

Les mesures suivantes sont proposées pour réduire l'exposition en milieu résidentiel :

- Retirer graduellement du marché tous les électrolyseurs pour piscines et spas produisant du brome ainsi que les produits contenant du bromure de sodium conçus pour être utilisés avec les électrolyseurs pour piscines et spas.
- Indiquer sur l'étiquette de tous les dispositifs de production de chlore par électrolyse pour piscine et spas qu'ils ne doivent pas être utilisés pour produire du bromure.
- Retirer graduellement du marché les produits pour spas visés par l'annexe.
- Indiquer sur l'étiquette de tous les autres produits contenant du bromure de sodium pour piscines et spas qu'ils ne doivent pas être utilisés en combinaison avec la désinfection par électrolyse, par ozonation ou par rayonnement ultraviolet.

Les mesures suivantes sont proposées pour réduire l'exposition en milieu professionnel (industriel) :

- Indiquer sur l'étiquette des produits commerciaux contenant du bromure de sodium destinés à un usage industriel que toute personne qui manipule des liquides de procédés industriels traités ou qui entre en contact avec de tels liquides doit porter un dispositif de protection oculaire, une combinaison résistant aux produits chimiques par-dessus un vêtement à manches longues et un pantalon long, ainsi que des gants et des chaussures résistant aux produits chimiques.
- Indiquer sur l'étiquette des produits commerciaux contenant du bromure de sodium destinés à un usage industriel qu'ils ne doivent être utilisés qu'avec des systèmes de chargement et de transfert fermés.

Environnement

- Ajouter sur les étiquettes des produits à usage industriel des énoncés indiquant que les effluents doivent être détoxifiés avant leur rejet, étant donné que l'acide hypobromeux est toxique pour les organismes aquatiques.

Quels sont les renseignements scientifiques supplémentaires requis?

- Aucun renseignement scientifique supplémentaire n'est requis.

Prochaines étapes

L'ARLA invite le public à soumettre des commentaires sur le projet de réévaluation du bromure de sodium, y compris toute proposition permettant d'approfondir l'évaluation et la gestion des risques. Avant de rendre une décision de réévaluation définitive concernant le bromure de sodium, l'ARLA examinera tous les commentaires reçus du public en réponse au présent document de consultation. Elle publiera ensuite un document de décision de réévaluation dans lequel elle présentera sa décision, les raisons qui la justifient, un résumé des commentaires formulés au sujet du projet de décision et sa réponse à ces commentaires. D'après le résultat final de la réévaluation, les fabricants devront modifier les étiquettes des produits afin d'inclure les

nouvelles mesures de réduction des risques, ou abandonner graduellement les utilisations concernées selon le calendrier de mise en œuvre établi par l'ARLA.

Évaluation scientifique

1.0 Introduction

Le bromure de sodium doit être oxydé pour former de l'acide hypobromeux (généralement appelé brome). Selon la préparation commerciale, cette étape d'oxydation peut résulter de l'ajout d'une forme de chlore (par exemple, de l'hypochlorite de sodium) ou d'un autre oxydant (tel que le monopersulfate de potassium), ou d'une électrolyse dans un générateur de brome.

L'acide hypobromeux formé est un principe actif oxydant antimicrobien à large spectre qui est utilisé comme myxobactéricide dans les usines de pâtes et papiers, les tours de refroidissement et les laveurs d'air. Il est également utilisé comme produit assainissant pour piscines et spas.

La présente réévaluation vise à examiner les renseignements disponibles sur le principe actif, le bromure de sodium, ainsi que sur les produits techniques et les préparations commerciales à usage commercial ou domestique présentement homologués qui contiennent du bromure de sodium, afin de s'assurer que les risques sont acceptables et que les normes en vigueur sont respectées.

Les produits actuellement homologués qui contiennent du bromure de sodium sont présentés à l'annexe I. À noter qu'il existe actuellement sur le marché d'autres produits assainissants pour spas qui ne figurent pas à l'annexe I. Ces produits sont exemptés d'homologation en vertu de l'annexe II du *Règlement sur les produits antiparasitaires*. Ces utilisations sont également incluses dans la réévaluation.

2.0 Le principe actif de qualité technique, ses propriétés et ses utilisations

2.1 Description du principe actif de qualité technique

Nom commun	Bromure de sodium
Fonction	Algicide/bactéricide pour piscines; myxobactéricide
Famille chimique	Bromure inorganique
Nom chimique	
1 **Union internationale de chimie pure et appliquée**	Bromure de sodium
2 **Chemical Abstracts Service**	Bromure de sodium
Numéro d'enregistrement du Chemical Abstracts Service	7647-15-6
Formule moléculaire	NaBr
Formule développée	NaBr

Masse moléculaire	102,9
Pureté du principe actif de qualité technique	97 % (numéro d'homologation 21923) 98 % (numéro d'homologation 22737) 40 % (numéro d'homologation 25331) 45 % (numéro d'homologation 26578) 99,2 % (numéro d'homologation 28480) 98 % (numéro d'homologation 28825)

2.2 Propriétés physiques et chimiques du principe actif de qualité technique

Propriété	Résultat
Pression de vapeur à 20 °C (dilution de 45 %)	2 333 Pa
Pression de vapeur à 806 °C (principe actif pur)	133,32 Pa
Spectre d'absorption ultraviolet-visible	Sans objet
Solubilité dans l'eau à 24 °C	94,32 g/100 mL
Coefficient de partage *n*-octanol:eau	Sans objet
Constante de dissociation	Sans objet

2.3 Description des utilisations homologuées du bromure de sodium

L'annexe I énumère tous les produits contenant du bromure de sodium qui sont homologués en vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

Outre les produits énumérés à l'annexe I, certains assainissants pour spas contenant du bromure de sodium sont exemptés d'homologation parce qu'ils répondent aux critères énoncés à l'annexe II du *Règlement sur les produits antiparasitaires*. Ces produits sont également inclus dans la réévaluation.

Toutes les utilisations du bromure de sodium appartiennent aux catégories d'utilisation suivantes : eaux de procédés industriels et piscines. Les utilisations du bromure de sodium sont les suivantes :

- Suppression des biofilms et des microorganismes formant des biofilms dans les usines de pâtes et papiers, les tours de refroidissement et les laveurs d'air, à une concentration résiduelle maximale de 9,0 parties par million (ppm) de brome total.

- Assainissement de l'eau de spa à une concentration de 3,0 à 5,0 ppm de brome total, et de l'eau de piscine à une concentration de 1,0 à 3,0 ppm de brome total.

3.0 Effets sur la santé humaine et animale

3.1 Résumé toxicologique

La base de données toxicologiques sur le bromure de sodium a été examinée en détail. Elle contenait principalement des renseignements provenant de la littérature publiée, et était complétée par des examens effectués par d'autres organismes de réglementation et par des études de toxicologie réalisées avec du bromure d'ammonium. Les études publiées ont été menées avec du bromure de sodium ou du bromure de potassium, qui sont tous les deux dissociés en brome dans les systèmes biologiques. C'est le brome qui est responsable de la toxicité observée. La littérature contenait une grande quantité d'information, mais bon nombre d'études étaient limitées par un manque de détails dans leur rapport ou par le fait qu'elles n'étaient pas conçues pour établir, ou qu'elles n'ont pas permis d'obtenir, une dose sans effet nocif observé (DSENO). En outre, il manquait plusieurs études toxicologiques fondamentales. Ces lacunes dans la base de données toxicologiques ont empêché la caractérisation complète des dangers associés au bromure de sodium.

Des sous-produits de désinfection peuvent se former lors d'une utilisation dans les piscines ou spas. Pour cette raison, les titulaires ont dû fournir des renseignements supplémentaires portant sur les effets toxicologiques des sous-produits de désinfection. L'évaluation des risques pour la santé liés aux sous-produits de désinfection a été effectuée en fonction de ces renseignements et en tenant compte du potentiel d'exposition, des préoccupations soulevées sur le plan toxicologique et de la quantité de renseignements disponibles au sujet de ces sous-produits. Après avoir appliqué cette stratégie, il a été établi qu'il conviendrait d'inclure le sous-produit de désinfection bromate dans l'évaluation des risques pour la santé liés à l'utilisation du bromure de sodium dans les piscines et les spas.

Bromure de sodium

Les bromures sont utilisés depuis longtemps à des fins thérapeutiques, notamment comme anticonvulsifs et sédatifs. Ces utilisations ont été en grande partie abandonnées en raison de problèmes de toxicité chronique touchant notamment le système nerveux central, le système endocrinien et le tractus gastrointestinal, et de réactions cutanées appelées collectivement « bromide ». Les bromures sont encore utilisés de façon restreinte comme anticonvulsifs chez l'humain et le chien. Les effets thérapeutiques du bromure, tout comme ses effets toxiques, résultent probablement du remplacement d'autres ions halogénure (par exemple, le chlorure ou l'iodure) dans les systèmes biologiques. Pour cette raison, la concentration de ces halogénures dans les aliments et l'eau potable peut avoir une grande incidence sur la toxicité du bromure. Comme il est indiqué dans les publications scientifiques, les expositions environnementales au bromure peuvent se produire de diverses façons, notamment par le régime alimentaire et l'exposition à l'eau de mer, en raison de sa nature ubiquiste.

Les renseignements tirés de la littérature révèlent que le profil toxicologique du bromure est similaire pour différentes espèces, dont les rongeurs, les lapins, les chiens et les humains. Après une ingestion par voie orale, le bromure est rapidement et fortement absorbé dans le tractus gastrointestinal, et fait concurrence au chlorure pour l'absorption tubulaire dans les reins. Aucun signe n'indique que le bromure s'accumule de manière importante dans un tissu ou un organe en

particulier. Le bromure est distribué de façon analogue au chlorure, dans le sens où il est présent presque exclusivement dans le liquide extracellulaire. C'est généralement dans le sang que la concentration de bromure la plus élevée est observée, sauf chez le rat, dont l'estomac absorbe davantage de bromure radiomarqué que le sang. Chez l'humain, les concentrations de bromure relevées dans le cerveau et le liquide céphalorachidien correspondent à 30 % de celles relevées dans le sang. Chez le rat, des concentrations relativement élevées de bromure ont également été relevées dans la peau après une administration par voie orale ou sous-cutanée. Les résultats d'études publiées menées chez le rat révèlent que le bromure traverse le placenta et la barrière hémato-encéphalique; les concentrations de bromure présentes dans le cerveau des fœtus étaient plus élevées que celles relevées dans le cerveau des adultes. Le bromure est également transféré au lait maternel. Chez les mères allaitantes, 42 % de la dose de bromure administrée était transmise aux petits par le lait maternel. Dans des études de cas humains, les nouveau-nés de mères ayant été exposées à des bromures présentaient des concentrations plasmatiques de bromure qui, dans certains cas, dépassaient celles de leur mère. Cela indique que l'exposition au bromure in utero et par le lait maternel se produit également chez l'humain.

Le bromure peut remplacer le chlorure dans les tissus des mammifères, et vice versa. La glande thyroïde, où le bromure remplace l'iodure plutôt que le chlorure, fait exception. Chez le rat, jusqu'à 40 % de l'iodure présent dans la thyroïde est ainsi remplacé. La toxicité du bromure dépend de l'apport en iode. Chez le rat, lorsqu'il y a un apport suffisant en iode, un ratio de concentrations iodure/bromure ($[I^-]/[Br^-]$) stable s'établit rapidement dans la thyroïde. Dans des conditions où la quantité de bromure absorbée est élevée et l'apport en iode suffisant, l'élimination de l'iodure de la peau et de la thyroïde des rats s'accroît, et l'élimination s'accélère à mesure que l'apport en iode diminue. Il en résulte une baisse marquée de l'iodure accumulé dans la thyroïde. Chez les rats présentant un déficit modéré en iode, une absorption accrue de bromure fait diminuer la production de thyronines iodées et le ratio $[I^-]/[Br^-]$ dans la thyroïde. Lorsque cela survient, une réaction compensatoire, la stimulation thyréotrope, se produit pour rétablir les concentrations d'iode dans la thyroïde. D'autres études ont montré que le bromure remplace les ions iodure inorganiques dans la thyroïde plus facilement que les ions liés par covalence; même une dose élevée de bromure n'a pas remplacé l'iode lié par covalence dans ces études. Chez des rates en lactation, une consommation élevée de bromure a fait diminuer l'accumulation d'iode dans les glandes mammaires, et fait augmenter l'élimination de l'iode par voie rénale.

Le bromure est principalement excrété dans l'urine. La demi-vie d'élimination du bromure est généralement de 38 jours chez le rat, et de 12 jours chez l'humain. Toutefois, la demi-vie du bromure diminue avec l'augmentation de l'apport en sodium de chlorure. Inversement, la demi-vie du bromure peut être accrue par une diminution de l'apport en chlorure de sodium.

Le bromure de sodium était faiblement toxique en dose aiguë par voie orale chez le rat et par voie cutanée chez le lapin. La base de données ne contenait aucun renseignement concernant la toxicité aiguë du bromure de sodium par inhalation. Chez le lapin, le bromure de sodium était de minimalement à légèrement irritant pour les yeux, et il n'a pas causé d'irritation cutanée. Dans les essais menés chez le cobaye, rien ne semblait indiquer que le bromure de sodium est un sensibilisant cutané. Le bromure d'ammonium présentait un profil de toxicité aiguë similaire à celui du bromure de sodium et il est considéré comme faiblement toxique en doses aiguës par les voies orale et cutanée chez le rat. Une étude de toxicité par inhalation chez le rat réalisée avec du

bromure d'ammonium a révélé une toxicité aiguë modérée par cette voie. Chez le lapin, le bromure d'ammonium était légèrement irritant pour les yeux, mais non irritant pour la peau. Il n'est pas considéré comme un sensibilisant cutané, d'après une étude menée chez le cobaye.

Plusieurs études à court terme chez le rat, d'une durée de 2 à 19 semaines, ont été recensées dans la documentation publiée. Ces études étaient réalisées avec du bromure de sodium ajouté aux aliments ou avec du bromure de potassium ajouté à l'eau potable. Il était difficile d'estimer les doses administrées, car les rapports de la plupart des études publiées étaient peu détaillés. Dans beaucoup de ces études, les tests d'exploration portaient principalement sur la glande thyroïde, et les résultats montraient généralement que l'exposition au bromure était associée à l'activation de la glande thyroïde et à l'hypothyroïdie. Cette association était mise en évidence par une augmentation du poids de la glande thyroïde et une diminution du taux sérique de thyroxine (T_4), de la coloration immunocytochimique de la T_4 et du colloïde chez les rats exposés. Une diminution de la taille des cellules folliculaires de la glande thyroïde et une augmentation du nombre de ces cellules ont été observées à l'examen histopathologique. Une augmentation de la hauteur de l'épithélium folliculaire a également été constatée. Ces signes histopathologiques étaient décrits dans la littérature comme ressemblant à ceux d'un goitre parenchymateux chez l'humain. Des études de 28 et 90 jours sur l'exposition au bromure de sodium par le régime alimentaire ont également révélé des signes histopathologiques indiquant une activation de la glande thyroïde aux doses les plus fortes. Dans ces études, des effets sur les hormones thyroïdiennes et sur le poids de la glande thyroïde ont souvent été observés aux doses les plus faibles. La dose minimale entraînant un effet nocif observé (DMENO), pour les anomalies de la glande thyroïde relevées dans ces études d'exposition par le régime alimentaire chez le rat, était estimée à environ 48 à 93 mg Br^-/kg p.c./j. Des études plus récentes de 2 et 19 semaines, dans lesquelles des rats ont été exposés à du bromure de potassium par l'eau potable, comportaient un examen histopathologique plus détaillé de la thyroïde. Dans ces études, des changements morphologiques similaires à ceux signalés dans les autres études moins récentes ont été observés dans la glande thyroïde, mais à des doses beaucoup moins élevées (environ 0,7 à 1 mg Br^-/kg p.c./j). Ces signes histopathologiques relevés dans les études plus récentes étaient accompagnés d'une diminution des taux sériques de T_4 et de la teneur en colloïde dans la thyroïde. Ces études comportaient d'autres tests d'exploration de la thyroïde, tels que des examens par microscopie électronique, des tests de détection de l'antigène nucléaire de prolifération cellulaire, et des mesures de la concentration d'iode et de brome. Les signes observés dans ces tests supplémentaires comprenaient une hypertrophie et une hyperplasie du réticulum endoplasmique, des réarrangements microfolliculaires, une activité mitotique accrue de l'épithélium folliculaire et une diminution du ratio $[I^-]/[Br^-]$ dans la glande thyroïde. Ces résultats concordent avec les signes histopathologiques observés dans la glande thyroïde des animaux exposés aux doses les plus faibles dans les études les plus récentes menées avec le bromure de sodium. Dans une autre étude où des doses faibles similaires de bromure de potassium étaient ajoutées à l'eau de boisson de rats, les examens par microscopie électronique ont révélé des changements microvasculaires dans la glande thyroïde. Dans l'ensemble, bien que les données disponibles montrent que l'exposition au bromure est associée à l'activation de la glande thyroïde et à l'hypothyroïdie, il y a avait des écarts entre les études quant aux doses entraînant des effets histopathologiques sur la thyroïde. Les raisons de ces écarts n'ayant pu être déterminées, des incertitudes persistent pour ce qui touche l'établissement d'un point de départ précis pour les effets sur la thyroïde chez le rat.

D'autres effets ont été relevés dans les études à court terme par le régime alimentaire chez le rat réalisées avec du bromure de sodium. Une diminution du poids relatif de la prostate et une baisse de l'activité sécrétoire ont notamment été observées à la même dose que celle à laquelle des effets sur la thyroïde ont été observés dans une étude de 28 jours. Dans une étude de 90 jours, des signes cliniques, un manque de coordination motrice des membres postérieurs, des altérations des paramètres de chimie clinique ainsi qu'une diminution de la prise de poids corporel, du poids des organes (notamment des testicules), de la spermatogenèse, du diamètre des tubules et du nombre de corps jaunes ont été observés à la dose maximale d'essai. Dans une étude de 4 à 12 semaines menée avec des rats mâles, une augmentation de la TSH, de la FSH et de l'insuline, ainsi qu'une diminution de la testostérone, de l'hormone de croissance et de la corticostérone ont également été observées à la dose maximale.

La base de données contenait des études de toxicité à court terme par le régime alimentaire chez le rat réalisées avec bromure d'ammonium. Dans une étude de 28 jours, une diminution du poids des testicules a été observée à toutes les doses d'essai, alors que des signes cliniques de toxicité et une diminution du poids de certains organes (épididymes, cœur, reins et poumons) ont été observés à la dose intermédiaire et aux doses supérieures à celle-ci. Les autres signes observés à la dose élevée étaient notamment une diminution du poids corporel et de la consommation alimentaire. Aucun examen histopathologique n'a été effectué dans l'étude de 28 jours. Une étude de 90 jours comprenant une évaluation de la neurotoxicité et une période de récupération de 4 semaines a été effectuée. Des effets ont été observés à toutes les doses dans cette étude. Ces effets étaient notamment des signes cliniques, dont certains pourraient être indicateurs d'une neurotoxicité (par exemple, une diminution de la force de préhension des membres et une démarche anormale), ainsi qu'une diminution du poids de plusieurs organes (cerveau, glande thyroïde, rein, foie, testicules et épididymes) et du cholestérol. À la dose intermédiaire, une augmentation de plusieurs paramètres leucocytaires et de l'incidence de signes histopathologiques dans les tissus nerveux a été observée, de même qu'une diminution du poids corporel, de la prise de poids corporel et de la consommation alimentaire. Aucune anomalie histopathologique de la thyroïde n'a été relevée dans cette étude, et des taux d'hormones thyroïdiennes n'ont pas été examinés.

Des études à court terme menées avec le bromure de sodium, dans lesquelles des rats recevaient une alimentation réduite en chlorure et en iodure, ont également été réalisées afin d'examiner l'incidence de ces ions sur la toxicité du bromure. La réduction de ces ions dans l'alimentation a fortement accru la toxicité du bromure. Cette conclusion s'appuie sur le fait que des mortalités ont été observées chez les rats ayant reçu une alimentation réduite en chlorure et en iodure, alors que les animaux ayant reçu une alimentation normale ont survécu au traitement au bromure. De plus, dans des études de 4 et 12 semaines durant lesquelles des animaux recevaient une alimentation réduite en chlorure, des mortalités sont survenues aux concentrations de bromure équivalentes ou inférieures à celles ayant produit des effets sur la thyroïde chez les animaux recevant une alimentation normale. Dans l'étude de 12 semaines menée avec le bromure et dans laquelle les animaux recevaient une alimentation réduite en chlorure, l'activation de la thyroïde a eu lieu à des doses inférieures à celles auxquelles des effets sur la thyroïde ont été observés dans les études sur le bromure où les animaux recevaient une alimentation normale. D'autres anomalies observées dans l'étude de 12 semaines étaient de même nature (par exemple, signes cliniques, manque de coordination motrice des membres postérieurs et baisse de la spermatogenèse et du nombre de corps jaunes) que celles observées dans les études où les

animaux recevaient une alimentation normale, mais elles sont survenues à des doses environ *10 fois moins élevées que dans ces dernières*. Dans une étude de 4 semaines par le régime alimentaire axée principalement sur la thyroïde, du bromure de sodium était administré à des rats soumis à un régime alimentaire pauvre en iode. Des doses relativement élevées de bromure de sodium étaient utilisées dans cette étude, de sorte qu'il n'a pas été possible de déterminer si les effets sur la thyroïde se produisaient à des doses plus faibles que dans les études où une alimentation normale était donnée. Toutefois, la mortalité, un critère d'effet n'ayant été observé dans aucune des études comprenant une alimentation normale, est survenue à une dose généralement associée à des effets sur la thyroïde dans de telles études. Dans toutes les études consultées pour lesquelles des animaux ont reçu une alimentation réduite en chlorure et en iodure, les taux plasmatiques de bromure étaient élevées comparativement à celles relevées dans les études comportant une alimentation normale, ce qui semble indiquer que ces ions peuvent modifier la toxicité du bromure par un mécanisme toxicocinétique, par exemple en augmentant la clairance du bromure, ou en lui faisant concurrence pour l'absorption. Dans les études examinées, le chlorure était généralement présent dans l'alimentation sous forme de chlorure de sodium. Étant donné que le sodium est activement réabsorbé dans les reins, alors que le chlorure est réabsorbé de façon passive, l'hypothèse a été émise dans les plus récentes publications que ce serait la présence de l'ion sodium, plutôt que celle de l'ion chlorure, qui influerait sur la toxicocinétique du bromure. Dans l'une des études, le taux d'excrétion du bromure radiomarqué était proportionnel à l'apport en sodium, quel que soit l'anion l'accompagnant (par exemple, Br^-, Cl^-, HCO_3^-, ClO_4^-), ce qui a mené les auteurs à conclure que la demi-vie d'élimination du bromure dépend de l'apport en ion sodium plutôt qu'en ion chlorure.

La littérature contenait plusieurs études à court terme chez le chien réalisées avec du bromure de sodium. Toutefois ces études se sont avérées peu utiles pour la caractérisation des dangers, étant donné qu'elles dataient et que leur envergure et leur niveau de détail étaient limités. Dans une étude, la concentration de bromure et de chlorure dans les sécrétions prostatiques de chiens était examinée après que ceux-ci aient reçu pendant cinq jours une même dose de bromure de sodium par voie orale (capsule). Des signes cliniques et une léthargie ont été constatés chez les chiens exposés. Des concentrations réduites de chlorure ont été observées dans le sérum et dans les sécrétions prostatiques, alors que des concentrations accrues de bromure ont été relevées dans ces matrices. Dans une autre étude, du bromure de potassium a été administré par le régime alimentaire pendant 121 jours à une seule concentration; la dose a été augmentée les six derniers jours. Des effets neurologiques ont été constatés après l'augmentation de la dose, soit une parésie caudale, une ataxie, un comportement agité et une hyperexcitabilité. Une modification des potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral a également été observée pendant toute la durée de l'étude chez les animaux traités. Cette observation semble indiquer que le bromure est susceptible de causer un retard de conduction dans les voies sensorielles centrales et périphériques. Dans une autre étude réalisée au moyen de capsules, qui comportait des schémas d'exposition allant de 2 à 20 semaines et une augmentation progressive des doses dans certaines des expériences, des signes cliniques, des lésions cutanées et des mortalités ont été relevées aux doses supérieures.

Dans une étude publiée de deux ans chez le rat, dans laquelle une seule concentration de bromure de sodium était administrée par le régime alimentaire, des effets liés au traitement ont été observés, soit une augmentation du poids corporel et de la consommation d'aliments et d'eau, et une incidence accrue de prostatite. Une augmentation statistiquement significative de l'incidence

de leucémies à cellules mononucléées a été constatée chez les femelles exposées à une concentration de bromure de potassium dépassant légèrement la plage de valeurs des témoins historiques dans le laboratoire ayant effectué l'étude. Ces tumeurs posaient toutefois peu de préoccupations, puisque ce type de tumeur spontanée est courant chez la souche de rat utilisée (F344), et que des incidences de base bien supérieures à celle observée dans cette étude ont été relevées dans d'autres laboratoires. Cette étude a été considérée comme complémentaire étant donné qu'une seule dose d'essai était utilisée. La base de données ne contenait aucune étude exigée de cancérogénicité chez le rat ou la souris.

L'ARLA disposait d'une gamme complète d'études de génotoxicité réalisées avec du bromure de sodium ou du bromure d'ammonium. Les résultats de ces études étaient négatifs, et selon le poids de la preuve, il est peu probable que le bromure de sodium ait un potentiel génotoxique.

L'association entre le bromure et divers effets neurologiques est bien établie grâce à son utilisation de longue date comme sédatif et anticonvulsif. Aucune étude exigée de neurotoxicité aiguë ou à long terme n'a été recensée pour le bromure de sodium. La littérature contient de nombreuses études explorant les effets neurologiques du bromure de sodium chez les rongeurs. Toutefois, la majorité de ces études sont limitées par un manque de détails dans leur rapport ou par le fait qu'elles n'étaient pas conçues pour établir, ou qu'elles n'ont pas permis d'obtenir, une DSENO. Néanmoins, les renseignements disponibles sur les animaux adultes indiquent que le bromure de sodium provoque des signes cliniques et des effets neurotoxiques à des doses relativement élevées. Aux doses plus faibles, il influe sur la neurotransmission et les taux de cholinestérase, et présente une activité similaire à celle de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) dans les tissus nerveux périphériques (par exemple dans le ganglion cervical supérieur des rongeurs). De plus, tout indique que le bromure pourrait exercer une action neurologique en remplaçant les ions chlorure dans les canaux chlorure. Dans une étude à court terme de neurotoxicité par le régime alimentaire chez la souris, le bromure de sodium a été associé à une diminution du temps d'évasion (c'est-à-dire le temps qu'il faut à l'animal pour s'échapper d'un petit espace isolé), à une diminution de l'activité motrice et à une modification du schéma d'activités temporel. Selon les auteurs de l'étude, ces effets pourraient être indicateurs d'une « désinhibition » du comportement. Lors d'une étude de 90 jours dans laquelle du bromure de sodium était administré à des rats adultes par le régime alimentaire, des signes cliniques et neurohistopathologiques ont été observés à des doses relativement faibles.

Des données relevées dans la littérature indiquent que le bromure de sodium a des effets sur le système nerveux en développement après une exposition in utero ou postnatale. Dans une étude modifiée de neurotoxicité pour le développement chez le rat, l'exposition de mères à du bromure de sodium dans l'eau potable du jour de gestation (JG) 5 au JG 15 a provoqué des effets liés au traitement chez les petits à la seule dose d'essai administrée. Ces effets, qui ont tous persisté jusqu'à l'âge adulte, étaient notamment une diminution du poids du cerveau, du poids corporel et du taux de protéine dans le cerveau. D'autres examens du cerveau ont révélé des effets sur les glomérules olfactifs, dont un retard initial (environ 23 jours) dans le déclenchement de l'activité de la phosphatase acide et une augmentation des profils glomérulaires. La base de données contenait une étude d'énucléation qui visait à explorer les effets neurologiques découlant d'une exposition au bromure de sodium dans l'eau potable chez les petits de rats en développement. Le schéma d'administration n'était pas décrit avec précision, mais il semble que les petits étaient exposés à la substance d'essai par le lait maternel jusqu'au sevrage, après quoi la substance

d'essai était sans doute ajoutée directement dans l'eau potable. Dans cette étude, les yeux des petits ont été énucléés au jour postnatal (JPN) 1, 15 ou 30. Lorsque les petits avaient 3 à 4 mois, des potentiels évoqués obtenus par stimulation électrique ont été schématisés afin d'examiner si le bromure de sodium affecte la période de neuroplasticité pendant laquelle les projections somatosensorielles peuvent être modifiées par désafférentation visuelle. Des études antérieures ont montré que la période normale de neuroplasticité avait lieu au cours de la première semaine de vie. Chez les petits qui avaient subi une énucléation au JPN 15, l'administration de bromure de sodium a causé une expansion des zones corticales qui répondent à une stimulation électrique, comme dans le cas des rats énucléés au JPN 1. Cela indique que l'exposition au bromure de sodium peut, chez les petits, prolonger ou déplacer la période critique de neuroplasticité de 15 jours ou plus après la naissance. La base de données ne contenait aucune étude exigée de neurotoxicité pour le développement.

La littérature contenait une étude de toxicité pour la reproduction sur trois générations chez le rat, dans laquelle du bromure de sodium était administré par le régime alimentaire. Une baisse de la fertilité a été observée chez la génération F_0 à la deuxième dose la plus élevée, et aucune des femelles exposées à la dose maximale n'est devenue gestante. Des expériences de fécondation croisée ont révélé que les effets observés étaient attribuables à une infertilité chez les deux sexes. Il est à noter qu'une diminution de la spermatogenèse et du nombre de corps jaunes a été observée dans l'étude de toxicité par le régime alimentaire de 90 jours réalisée avec du bromure de sodium. Les autres effets observés chez les animaux adultes de l'étude de toxicité pour la reproduction étaient notamment une diminution des taux de T_4 chez les mâles à toutes les doses, et une diminution du poids corporel, du poids des glandes surrénales et du poids relatif de l'utérus chez les femelles aux doses élevées. Aucun résultat d'histopathologie n'a été présenté pour la glande thyroïde, et il est difficile de dire si ce paramètre a été examiné dans l'étude. Chez les petits, une diminution de la viabilité a été observée à la même dose que celle à laquelle une baisse de la fertilité a été constatée chez les animaux de la génération parentale. Dans des tests explorant le transport transplacentaire du bromure, des concentrations similaires de bromure ont été relevées dans les reins des mères et dans ceux des fœtus, ce qui indique une exposition in utero. Une étude de toxicité pour la reproduction sur une génération avec détermination des doses, dans laquelle du bromure d'ammonium était administré à des rats par le régime alimentaire, a révélé des effets similaires sur la fertilité et sur la viabilité des petits. La base de données ne contenait aucune étude exigée de toxicité pour la reproduction menée avec du bromure de sodium sur plusieurs générations.

Deux études portant sur le transfert par le lait maternel chez le rat, dans lesquelles du bromure de sodium était administré par l'eau potable, ont été recensées dans la littérature. Dans la première étude, du bromure de sodium était administré à des mères pendant la période de lactation dans une expérience, et pendant les périodes précopulatoire, de gestation et de lactation dans une deuxième expérience. Dans les deux expériences, l'administration de bromure de sodium a été suivie d'une diminution de la rétention d'iode radiomarqué (^{131}I) chez les mères et d'une diminution du transfert de ^{131}I aux petits allaités et du poids corporel des petits, aux deux doses d'essai. Les autres observations notées étaient une diminution des taux plasmatiques de T_3 et de T_4 chez les petits et les mères, et une baisse de la production de lait. Toutefois, on ne sait pas avec certitude dans laquelle des deux expériences ces effets ont été observés (c'est-à-dire après une exposition par le lait maternel uniquement ou après une exposition in utero et par le lait maternel). Dans la seconde étude sur le transfert par le lait maternel, du bromure de sodium a été

administré à des mères pendant la période de lactation seulement. Une diminution du poids corporel et une diminution de la consommation d'aliments et d'eau ont été observées chez les mères exposées à la dose la plus forte. La production de lait et les concentrations de chlorure dans le lait ont également diminué à cette dose. Toujours à la même dose, des mortalités et une diminution du poids corporel ont été relevées chez les petits. Après que du bromure radiomarqué (^{82}Br-; sous forme de bromure de potassium) ait été injecté par voie sous-cutanée à des mères allaitantes, le ^{82}Br- a commencé à apparaître dans le corps des petits 3 heures après l'injection, et les concentrations ont continué d'augmenter pendant les 22 heures suivantes. Dans cette étude, la dose estimative reçue par les petits par l'entremise du lait maternel était environ trois fois moins élevée que celle reçue par les mères. Les effets observés chez les petits étaient toutefois plus graves, des mortalités et des pertes de poids corporel plus importantes ayant été relevées chez les petits comparativement aux mères. Ces résultats laissent croire que les jeunes sont plus sensibles aux effets du bromure de sodium que les animaux adultes. Collectivement, ces études d'exposition par le lait maternel montrent que le bromure est transféré aux petits par le maternel, et qu'il peut avoir des effets sur leur fonction thyroïdienne ainsi que d'autres effets toxiques sur eux. Cependant, les études tirées de la littérature indiquent que le bromure a des effets sur la production et la composition du lait maternel, de sorte qu'il est difficile de déterminer si la mortalité et la perte de poids corporel observées chez les petits dans les études de toxicité par le lait maternel sont directement liées à la toxicité du bromure, ou si elles découlent des effets du bromure sur le lait maternel.

Des études exigées de toxicité pour le développement chez le rat réalisées avec du bromure de sodium et du bromure d'ammonium ont pu être examinées. Dans l'étude réalisée avec du bromure de sodium, une toxicité maternelle a été observée à la dose maximale. Cette toxicité était caractérisée par une mortalité, une augmentation de la consommation alimentaire pendant la gestation, une diminution de la prise de poids corporel et des signes cliniques de toxicité. Une toxicité fœtale, caractérisée par une incidence accrue de variations et de malformations, a été constatée à la dose maximale. Les variations observées comprenaient une ossification anormale d'un ou de plusieurs centres crâniens et une non-ossification ou une ossification réduite des sternèbres. Des malformations liées au traitement ont été observées dans l'appareil génito-urinaire (rein ou uretère petit/absent), les gonades (cornes utérines absentes/étroites, gonades indéterminées petites) et les côtes (déformées, anormales). À une dose plus faible, une diminution de l'ossification a été observée. Aucun signe de toxicité maternelle n'a été relevé à cette dose d'après les paramètres examinés, mais d'autres effets, notamment des anomalies thyroïdiennes chez les animaux adultes, ont été observés à des doses plus faibles dans d'autres études. Il importe de mentionner que bon nombre de ces autres études ont été réalisées avec des mâles seulement, et avec une substance d'essai (bromure de potassium) et une voie d'administration (eau potable) différentes. Dans l'étude de toxicité pour le développement menée avec du bromure d'ammonium, des signes similaires de toxicité pour le développement ont été observés. Cependant, des effets ont été relevés chez les fœtus à un niveau de dose plus faible que dans l'étude menée avec du bromure de sodium, et d'autres variations (par exemple, testicules non descendus/déplacés, bassinet du rein ou uretère dilaté, hémorragies à divers sites) et malformations (par exemple, glande thyroïde absente/réduite) ont été observées. Aucune étude exigée de toxicité pour le développement chez une espèce n'appartenant pas à la famille des rongeurs n'a été recensée.

La littérature contenait plusieurs études visant à évaluer les effets du bromure de sodium ou du bromure de potassium chez l'humain. Un essai clinique portant sur l'utilisation du bromure de potassium chez des adultes atteints d'une maladie auto-immune de la glande thyroïde appelée « maladie de Basedow » était notamment fourni. Cette maladie se caractérise par une production excessive d'hormones thyroïdiennes, un goitre et des symptômes d'hyperthyroïdie tels qu'un rythme cardiaque rapide et une perte de poids. L'administration de bromure de potassium en combinaison avec le traitement standard contre cette maladie, le méthimazole, a atténué les symptômes cliniques d'hyperthyroïdie. Les symptômes diminuaient aussi beaucoup plus rapidement avec le traitement combiné. Par rapport au traitement comprenant le méthimazole seulement, le traitement combiné a également réduit davantage les taux de T_3 et T_4, et augmenté davantage les taux de TSH. Dans une autre étude, 22 % d'adultes souffrant d'un trouble thyroïdien présentaient des taux plasmatiques de brome considérés comme supérieurs à la plage de valeurs normale. En outre, le pourcentage de patients présentant un taux de TSH élevé, mais un taux de T_4 normal, était plus élevé dans le groupe présentant des taux de brome supérieurs à la normale. Les études publiées évaluant les effets toxiques généraux du bromure chez l'humain ne sont pas incluses dans la présente évaluation, en raison de la politique de l'ARLA concernant l'utilisation de données humaines (SPN2016-01, *Emploi limité des études sur les pesticides menées avec des participants humains à des fins réglementaires*).

La littérature contenait de nombreuses études de cas humains liées au bromure de sodium et au bromure de potassium. La majorité de ces cas étaient en lien avec les utilisations passées des bromures à des fins thérapeutiques, et bien souvent, lorsqu'elles étaient indiquées, les concentrations plasmatiques de bromure étaient relativement élevées. Collectivement, ces études de cas indiquaient que l'exposition aux bromures par voie orale pendant la grossesse était associée à des effets sur les nouveau-nés, notamment des signes cliniques de toxicité comme l'hypotonie et une diminution des réflexes. Ces signes cliniques étaient le plus souvent observés en présence de symptômes apparents chez les mères également, et les concentrations plasmatiques chez les nouveau-nés et les mères, lorsqu'elles étaient indiquées, étaient supérieures à 25 mmol/L. Les études de cas portant sur des adultes ayant consommé des bromures à des fins thérapeutiques ont indiqué que ces utilisations étaient associées à des signes cliniques tels que des tremblements, une diminution des réflexes, de la somnolence, des hallucinations, des délires, de la confusion mentale, une ataxie, de la fatigue, des anomalies de langage, des déficits de la mémoire et des comportements agressifs. Les concentrations plasmatiques relevées chez ces patients, lorsqu'elles étaient indiquées, allaient approximativement de 4 à 150 mmol/L (valeur moyenne de 34 mmol/L). Des symptômes cutanés ont été également été associés à la consommation de bromures par voie orale dans certaines études cas. Dans un cas particulier, un nourrisson ayant été traité avec du bromure de sodium pendant approximativement un mois présentait plusieurs plaques végétantes étendues à base érythémateuse, décrites comme étant des bromides. En outre, dans deux cas touchant des adultes, des lésions ulcérées, nécrosées et/ou granulomateuses diagnostiquées comme étant des bromides ont été observées. Dans les cas d'adultes souffrant de bromides, les concentrations plasmatiques étaient précisées et elles étaient de beaucoup inférieures (environ 0,9 à 1,5 mmol/L) à celles indiquées pour les autres symptômes cliniques décrits ci-dessus.

Dans l'ensemble, les données toxicologiques disponibles indiquent que le bromure de sodium a des effets sur la glande thyroïde et sur le système nerveux. La littérature renferme des éléments probants indiquant clairement que le bromure a des effets sur la thyroïde des animaux adultes, et

sur la thyroïde des petits exposés in utero et par le lait maternel. Les paramètres histopathologiques de la thyroïde, qui constituaient le critère d'effet critique chez les animaux adultes, n'ont toutefois pas été évalués chez les petits. Les effets du bromure sur le système nerveux des adultes, et sur celui des jeunes animaux après une exposition in utero ou par le lait maternel, sont également bien documentés dans la littérature. Cependant, aucune DSENO n'a été établie pour la plupart de ces observations, et aucune étude de neurotoxicité exigée, notamment l'étude de neurotoxicité pour le développement, n'a été recensée. Conséquemment, l'ARLA ne dispose pas de suffisamment de renseignements pour pouvoir caractériser pleinement les effets neurologiques du bromure de sodium sur les animaux adultes et les animaux en développement, et la toxicité pour la thyroïde chez les petits. De plus, la base de données ne contenait aucune étude exigée de toxicité pour la reproduction et de toxicité pour le développement sur plusieurs générations chez une espèce n'appartenant pas à la famille des rongeurs. Pour ces raisons, la sensibilité des jeunes n'a pu être évaluée adéquatement. L'évaluation de la toxicité chronique et de la cancérogénicité du bromure de sodium chez les animaux adultes était également limitée.

Les effets sur la glande thyroïde qui ont été observés dans les études spéciales évaluant les effets sur la thyroïde chez le rat après deux à neuf semaines d'exposition au bromure de potassium par l'eau potable ont été jugés comme étant l'indicateur de toxicité le plus sensible dans les renseignements toxicologiques disponibles. Des effets sur la thyroïde ont été observés à une concentration de 10 mg Br^-/L, soit la concentration d'essai la plus faible. Cette concentration correspond à une dose estimative de 1 mg Br^-/kg p.c./j. Les effets sur la thyroïde observés comprenaient des changements morphologiques, accompagnés d'une diminution du taux plasmatique de T_4, de la teneur en colloïde et du ratio de la concentration molaire I^-/Br^- dans la thyroïde. Un examen par microscopie électronique a révélé des changements dans la thyroïde à cette dose. Bien que la valeur de 1 mg Br^-/kg p.c./j soit employée comme point de référence pour l'évaluation des risques pour la santé, des divergences ont été notées dans la littérature en ce qui concerne les observations relatives à la thyroïde, car cette valeur est moins élevée que celles indiquées pour les mêmes critères d'effet dans des publications antérieures. Ces divergences, ajoutées aux limites de la base de données toxicologiques mentionnées précédemment, ont empêché l'établissement d'un point de départ robuste. Pour cette raison, aucune marge d'exposition cible n'a été fixée pour l'évaluation des risques.

Vu la nature ubiquiste du bromure, son abondance naturelle dans les aliments et l'eau de mer a été prise en considération dans la caractérisation des dangers associés au bromure de sodium. Les quantités de bromure ingérées par l'alimentation sont de 2 à 8 mg/j, ce qui donne une dose journalière approximative de 0,025 à 0,1 mg/kg p.c./j pour un adulte de 80 kg, et les taux de bromure dans l'eau de mer se situent entre 65 et 80 mg/L. Comme il est indiqué à la section 3.5.3.2, les concentrations de bromure qui découlent de l'utilisation de certains produits pour spas contenant du bromure de sodium sont similaires à celles relevées dans l'eau de mer. Toutefois, l'eau de mer, contrairement à celle d'un spa, contient de concentrations relativement élevées d'autres ions (chlorure, sodium, iodure, etc.) qui diminuent la toxicité du bromure, d'après les données d'études de toxicité et de toxicocinétique chez le rat. Pour cette raison, il est probable que les risques soient sous-estimés si les concentrations de bromure présentes dans l'eau de mer sont utilisées comme point de référence pour les scénarios d'utilisation dans les spas dans l'évaluation des risques pour la santé humaine.

Les résultats des études toxicologiques réalisées sur des animaux en laboratoire avec le bromure de sodium sont résumés aux tableaux 1 et 2 de l'annexe II.

Bromate

Le bromate est un sous-produit de désinfection préoccupant pour la santé humaine qui se forme dans l'eau potable lorsque certaines méthodes de désinfection de l'eau sont utilisées. Les données indiquent que du bromate peut également se former dans l'eau des piscines et des spas lorsque des assainissants contenant du bromure sont employés. Des évaluations des effets du bromate sur la santé ont été récemment effectuées par d'autres organismes de réglementation, notamment le Comité fédéral-provincial-territorial sur l'eau potable de Santé Canada (2015), la California Environmental Protection Agency (2009), et l'Organisation mondiale de la Santé (2005). Un résumé du profil toxicologique du bromate fondé sur les renseignements tirés de ces récentes évaluations des effets sur la santé, en particulier de l'évaluation de Santé Canada, est présenté plus loin. Les études prises en compte dans ces évaluations étaient réalisées avec du bromate de potassium et du bromate de sodium, deux composés qui, comme le bromure de sodium et le bromure de potassium, se dissocient en ions dans les systèmes biologiques.

Le bromate de potassium administré par gavage à des rats était rapidement absorbé, la concentration plasmatique maximale de bromate étant atteinte après 15 minutes, et la concentration maximale dans l'urine après 2 heures. Les résultats d'études de toxicité par voie orale et intraveineuse chez le rat réalisées avec du bromate de potassium semblaient indiquer que la dégradation du bromate était saturée aux doses élevées, et que la dégradation gastrique et plasmatique peut réduire la biodisponibilité générale du bromate administré par voie orale aux doses faibles.

Le bromate de potassium administré par voie orale se dégradait rapidement chez le rat, aucune trace de bromate n'étant détectée dans les tissus 24 heures après l'administration de la dose. Toutefois, une augmentation importante des concentrations de bromure a été constatée dans les reins, le pancréas, l'estomac, le foie, la rate, les globules rouges et le plasma. Selon les résultats d'études in vitro, le bromate serait réduit en bromure dans les tissus corporels, probablement par le glutathion ou un autre composé contenant un groupement sulfhydrile. Cependant, selon d'autres études, le bromate serait stable dans le corps et seulement de petites quantités seraient réduites en bromure. Les résultats d'une étude in vivo de radio-isotopes (^{18}O), dans laquelle des doses uniques de diverses concentrations de bromure de potassium étaient administrées à des rats, semblent indiquer qu'une distribution dose-dépendante du bromate dans les organes cibles ait eu lieu aux doses faibles. Les concentrations les plus élevées ont été observées dans le foie et les reins, et la concentration dans la thyroïde était environ trois fois moins élevée que dans les reins. Le bromate était principalement excrété dans l'urine, sous sa forme non modifiée et sous forme de bromure.

Le bromate de potassium présentait une toxicité aiguë élevée par voie orale chez le rat, la souris, le hamster et le lapin. Les effets observés chez le rat après une exposition aiguë par voie orale étaient notamment une hémochromatose touchant les reins, le foie et la rate, de la diarrhée, une sédation, des dommages oxydatifs aux reins, et des signes de stress oxydatif dans le sang. D'après les données tirées d'études de cas humains, les effets consécutifs à une exposition aiguë au bromate par voie orale sont notamment des vomissements, de la diarrhée et des douleurs

abdominales. Les autres effets sont l'oligurie, l'anurie, la surdité, le vertige, l'hypotension, la dépression du système nerveux central, la thrombocytopénie et la défaillance rénale. De graves intoxications ont été signalées chez des enfants à des doses de 46 à 92 mg bromate/kg p.c./j, et les doses létales estimées sont de 150 à 385 mg bromate/kg p.c./j.

Une diminution du poids corporel et une augmentation de divers paramètres biochimiques ont été observées chez des souris et des rats ayant été exposés au bromate de potassium par l'eau potable pendant une période de 2 à 13 semaines. Chez les rats mâles, une augmentation du poids des reins et l'apparition de gouttelettes hyalines dans les tubules rénaux ont été observées après 2 et 13 semaines d'exposition. La DSEO la plus faible était de 8,1 mg/kg p.c./j (100 mg/L), d'après l'absence d'altérations microscopiques dans les reins chez le rat.

Plusieurs études explorant la toxicité chronique du bromate de potassium ont été réalisées avec des rats, des souris et des hamsters, qui étaient exposés soit par l'eau potable, soit par le régime alimentaire (alimentation contenant du pain traité au bromate de potassium). Les principales études étaient effectuées avec des rats exposés par l'eau potable. La plupart des études étaient menées chez les mâles seulement; les tests de toxicité chronique chez les femelles se limitaient à une seule étude chez le rat, qui comportait seulement deux doses d'essai. Le rein était le principal organe cible, et les lésions non néoplastiques observées étaient une dégénérescence et une nécrose des tubes rénaux, des gouttelettes hyalines dans les tubes proximaux, et une hyperplasie accrue de la papille et du bassinet du rein (appelée hyperplasie urothéliale). Une diminution importante du poids corporel a également été constatée. La DSENO de 1,1 mg bromate/kg p.c./j, pour l'hyperplasie urothéliale du bassinet du rein, était la DSENO la plus faible pour les effets non cancérogènes. Ces effets n'ont pas été observés chez les rats et les souris ayant reçu une alimentation à base de pain, mais il est noté qu'une partie du bromate a pu être transformé en bromure pendant la cuisson, et que la teneur en bromate dans les aliments donnés n'a pas été mesurée.

La base de données contenait trois études préliminaires de toxicité pour la reproduction de 35 jours réalisées par le National Toxicology Program, dans lesquelles du bromate de sodium était ajouté à l'eau de boisson de rats. La première étude visait à examiner les effets lors de la conception et au début de la gestation, la deuxième étude portait sur les effets à la fin de la gestation et à la mise bas, et la troisième étude explorait les effets sur les paramètres de reproduction chez les mâles. Ces études n'ont révélé aucun effet sur les données relatives aux portées ni sur les paramètres de reproduction chez les femelles. En revanche, une diminution de la densité du sperme épididymaire a été observée chez les mâles à la dose maximale d'essai (22 mg bromate/kg p.c./j). Compte tenu de ces observations, le bromate de sodium est considéré comme une substance sélectivement toxique pour la reproduction des mâles. La base de données contenait une autre étude de toxicité pour la reproduction menée sur plusieurs générations, dans laquelle du bromate de sodium était administré à des rats dans l'eau potable. Des signes de toxicité rénale ont été observés chez les animaux de la génération parentale, et une baisse de la densité du sperme a été constatée chez les mâles. Aucun effet n'a été relevé dans les données sur les portées. La base ne contenait aucune étude de toxicité pour le développement.

Des études de toxicité menées sur des animaux et des études de cas humains ont indiqué qu'une exposition par voie orale à des doses élevées de bromate entraînait une ototoxicité, qui semble se manifester par un dysfonctionnement périphérique du nerf auditif plutôt que par une intoxication

centrale du troc cérébral. La base de données ne contenait aucune étude exigée de neurotoxicité concernant le bromate. L'administration de bromate de potassium en combinaison avec du thioglycolate (une substance utilisée dans les permanentes pour cheveux) par voie sous-cutanée a entraîné, chez le cobaye, une prolongation du temps de latence de l'onde I, ce qui indique un probable ralentissement de la conduction du nerf auditif. Des études de cas humains ont révélé que l'ingestion d'une dose élevée de bromate pouvait provoquer une perte auditive rapide et soudaine (4 à 16 heures) décrite comme étant grave et profonde. Une incertitude persiste en ce qui concerne la réversibilité de cette perte auditive et les effets sur ce paramètre après une exposition à long terme à des doses plus faibles. Compte tenu des effets ototoxiques qui ont été observés, l'absence de tests de neurotoxicité développementale est préoccupante.

La base de données contenait une étude d'immunotoxicité de 4 semaines, dans laquelle des souris étaient exposées au bromate de sodium par l'eau potable. Les effets liés au traitement observés étaient notamment une augmentation du poids de la rate et une augmentation liée à la dose du nombre de réticulocytes. Bien que cet effet ne soit pas lié à la dose, une légère diminution de la capacité des macrophages à empêcher la prolifération des cellules de mélanome a été constatée, ce qui pourrait indiquer que le bromate peut supprimer les défenses immunologiques contre les cellules tumorales.

Le bromate de potassium a causé des dommages génétiques dans des essais in vitro et in vivo. Les observations in vitro comprenaient des aberrations chromosomiques, la formation de micronoyaux, des ruptures de brins d'ADN, et une augmentation des mutations génétiques chez les bactéries, les rats, les souris et les humains. Les essais in vivo ont révélé une induction de micronoyaux chez les rats et les souris. Les mécanismes de mutagénicité seraient possiblement le stress oxydatif et la perte d'hétérozygotie.

La base de données contenait des études de cancérogénicité réalisées avec diverses espèces. Du bromate de potassium administré dans l'eau de boisson a provoqué diverses tumeurs, dont des adénomes et des adénocarcinomes rénaux chez les souris mâles et les rats des deux sexes. Des adénomes et des adénocarcinomes thyroïdiens, ainsi que des mésothéliomes de la tunique vaginale testiculaire, ont aussi été observés chez les rats mâles. Le rat semblait plus sensible aux effets cancérogènes du bromate que les autres espèces utilisées dans les essais. Les essais de cancérogénicité étaient limités, du fait qu'il n'y avait qu'une seule étude de cancérogénicité chez les femelles, et que celle-ci ne comportait que deux doses d'essai. Des études explorant le lien entre la dose et le délai de formation de tumeurs ont été menées avec des rats mâles, qui étaient exposés au bromate de potassium par l'eau potable. Dans ces études, des tumeurs des cellules rénales et des mésothéliomes de la tunique vaginale liées au traitement ont été observées après 52 semaines d'exposition, et des tumeurs des cellules folliculaires de la thyroïde ont été observées après seulement 26 semaines d'exposition. Le National Toxicology Program a réalisé une série d'études explorant les effets du bromate sur des souris génétiquement modifiées (hémizygotes Tg.AC ou haplosuffisantes p53). Dans ces études, du bromate de potassium était administré par voie cutanée ou par l'eau potable pendant 27 à 48 semaines. Aucune lésion néoplastique n'a été observée, et il a été conclu que ces souris n'étaient pas des modèles sensibles pour la détection des effets cancérogènes du bromate.

D'autres études ont été menées avec des souris SENCAR, élevées de façon sélective pour leur sensibilité à l'induction de tumeurs cutanées. Dans ces études, l'administration de bromate de potassium par voie cutanée ou par l'eau potable n'a révélé aucun signe de cancérogénicité après 51 semaines de traitement, avec ou sans dose initiale de diméthylbenzanthracène.

De nombreuses études mécanistiques ont été générées pour analyser les modes d'action relatifs à la formation de tumeurs induites par le bromate chez le rat. Dans le récent examen effectué par le Comité fédéral-provincial-territorial sur l'eau potable de Santé Canada, plusieurs modes d'action ont été explorés à l'aide du cadre d'analyse de l'Institut international des sciences de la vie et du Programme international sur la sécurité des substances toxiques pour l'évaluation de la pertinence pour l'être humain.[1] Ces modes d'action étaient notamment le stress oxydatif, la néphropathie induite par l'α_{2u}-globuline, la mutagenèse à action directe, le déséquilibre de l'hormone thyroïdienne, le déséquilibre des hormones sexuelles, l'immunosuppression et l'altération de l'apoptose. Bien que le stress oxydatif fût considéré comme un mode d'action plausible pour l'induction des tumeurs rénales, ce mode d'action n'était pas appuyé par suffisamment de données. Il est possible que la néphropathie induite par l'α2u-globuline ait contribué à l'induction des tumeurs rénales observées chez les rats mâles, mais ce mode d'action ne semble pas en être la cause principale. La probabilité que le bromate cause des tumeurs par un mode d'action impliquant la mutagenèse à action directe est jugée contestable, étant donné que peu de signes de mutagénicité ont été relevés aux doses de bromate associées à des tumeurs chez le rat. Quant aux autres modes d'action mentionnés ci-dessus, les données étaient insuffisantes pour pouvoir en faire l'analyse. Dans l'ensemble, les modes d'action n'étaient pas suffisamment étayés, et ce pour tous les types de tumeur. L'ARLA appuie cette évaluation. Par conséquent, une extrapolation linéaire des doses faibles a été utilisée pour évaluer de manière quantitative le risque de cancer lié au bromate.

Globalement, les données de toxicité disponibles ont révélé que les principales cibles de la toxicité du bromate étaient les reins et les testicules. Le point de départ le plus bas a été établi d'après les effets sur les reins après une exposition à court et à long terme, des effets sur les paramètres du sperme ayant aussi été observés à des doses similaires dans des études de toxicité pour la reproduction. Les données semblent indiquer que le bromate peut provoquer des effets neurotoxiques, notamment sous forme d'ototoxicité. Aucune étude de neurotoxicité exigée, dont l'étude de neurotoxicité pour le développement et les études de toxicité pour le développement, n'a été recensée. Par conséquent, la sensibilité des jeunes n'a pu être adéquatement évaluée. L'évaluation de la toxicité chronique et de la cancérogénicité chez les femelles était également limitée. Conformément à la récente évaluation de l'eau potable de Santé Canada, un facteur d'incertitude additionnel de 10 a été appliqué dans la présente évaluation des risques, afin de tenir compte des données manquantes.

Les critères d'effet toxicologique utilisés aux fins de l'évaluation des risques pour la santé humaine liés au bromate sont résumés au tableau 2 de l'annexe II.

[1] Une description complète des différents modes d'action explorés est présentée dans l'évaluation du bromate réalisée par le Comité fédéral-provincial-territorial sur l'eau potable de Santé Canada en 2015.

3.1.1 Caractérisation des risques selon la *Loi sur les produits antiparasitaires*

Pour l'évaluation des risques liés aux résidus pouvant être présents dans les aliments ou aux résidus de produits utilisés à l'intérieur ou autour des maisons ou des écoles, la *Loi sur les produits antiparasitaires* prescrit l'application d'un facteur additionnel de 10 aux effets de seuil afin de tenir compte de la toxicité prénatale et postnatale potentielle et du degré d'exhaustivité des données d'exposition et de toxicité relatives aux nourrissons et aux enfants. Un facteur différent peut convenir s'il s'appuie sur des données scientifiques fiables.

Bromure de sodium

En ce qui concerne l'exhaustivité de la base de données toxicologiques sur la toxicité pour les nourrissons et les enfants, l'ARLA disposait d'une étude exigée de toxicité pour le développement chez le rat réalisée avec le bromure de sodium, ainsi que d'une étude exigée de toxicité pour le développement et d'une étude de toxicité pour la reproduction avec détermination des doses menées avec du bromure d'ammonium chez le rat. En outre, la littérature publiée contenait plusieurs études examinant les effets sur le développement des petits. Ces études étaient limitées par divers facteurs, notamment par l'absence de certains paramètres exigés dans les lignes directrices concernées, ou par l'absence de DSENO. Les études chez le rat recensées dans la littérature comprenaient une étude de toxicité pour la reproduction sur trois générations, deux études sur les effets de l'exposition au bromure in utero et par le lait maternel, et une étude portant sur les critères d'effet neurologiques consécutifs à une exposition au bromure in utero. Les données toxicologiques indiquent que le bromure de sodium a des effets sur la glande thyroïde et sur le système nerveux. La littérature contient des éléments probants montrant que le bromure a des effets sur la thyroïde des animaux adultes, et sur la thyroïde des petits exposés in utero et par le lait maternel. Les paramètres histopathologiques de la thyroïde, qui constituaient le critère d'effet critique chez les animaux adultes, n'ont toutefois pas été examinés chez les petits. Les effets du bromure sur le système nerveux des adultes, et sur celui des jeunes animaux après une exposition in utero ou par le lait maternel, sont également bien documentés dans la littérature. Cependant, aucune DSENO n'a été établie pour la plupart de ces observations, et aucune étude de neurotoxicité exigée, notamment l'étude de neurotoxicité pour le développement, n'a été recensée. Conséquemment, les effets neurologiques sur les animaux adultes et sur les jeunes animaux, ainsi que la toxicité potentielle pour la thyroïde des jeunes, n'ont pas été entièrement caractérisés. La base ne contenait aucune étude exigée de toxicité pour la reproduction et de toxicité pour le développement sur plusieurs générations chez une espèce n'appartenant pas à la famille des rongeurs. Pour ces raisons, la sensibilité des jeunes n'a pu être adéquatement évaluée.

Pour ce qui est de la toxicité prénatale et postnatale potentielle, des malformations ont été observées aux doses élevées en présence d'une toxicité maternelle dans l'étude de toxicité pour le développement chez le rat réalisée avec du bromure de sodium. Une diminution de l'ossification a été observée aux doses faibles en l'absence de toxicité maternelle. Cependant, des données tirées d'autres études indiquent que des effets sur les mères, notamment des effets toxiques sur la glande thyroïde, seraient probablement observés aux mêmes doses. Une gamme similaire d'effets sur le développement a été observée dans l'étude de toxicité chez le rat réalisée avec du bromure d'ammonium, mais à des doses plus faibles. Une baisse de la viabilité des petits a été constatée dans l'étude de toxicité pour la reproduction sur trois générations, ainsi que dans

les études de transfert par le lait maternel, qui ont toutes été réalisées avec du bromure de sodium. Ces effets sur la viabilité des petits sont survenus à des doses associées à des signes de toxicité maternelle, tels qu'une diminution du poids corporel ou de la consommation alimentaire. Dans l'étude publiée qui examinait les critères d'effets neurologiques chez le rat en développement, une diminution du poids du cerveau et de sa teneur en protéine, ainsi que des changements structurels dans le cerveau, ont été observés après une exposition in utero au bromure de sodium. Dans une étude d'énucléation, des modifications de la période critique de neuroplasticité ont été observées chez les jeunes animaux après une exposition au bromure de sodium. Bien que les données permettant d'évaluer les effets du bromure de sodium sur la fonction thyroïdienne chez les jeunes animaux fussent limitées, les renseignements disponibles ont révélé que les hormones thyroïdiennes diminuaient après une exposition in utero et par le lait maternel. Collectivement, les études d'exposition par le lait maternel ont montré que le bromure était transféré aux petits par cette voie, et pouvait alors avoir des effets sur la fonction thyroïdienne et causer d'autres effets toxiques chez les jeunes animaux. Les effets constatés chez les petits dans ces études étaient plus graves, comme en témoignent la diminution du poids corporel et la mortalité observées chez ceux-ci. Ces résultats laissent supposer que les jeunes animaux sont plus sensibles aux effets du bromure de sodium que les animaux adultes. Cependant, comme la littérature contient des données indiquant que le bromure a des effets sur la production et la composition du lait maternel, il est difficile de déterminer si la mortalité et la diminution du poids corporel observées chez les petits dans les études d'exposition par le lait maternel résultent des effets du bromure sur le lait maternel, ou si elles témoignent d'une sensibilité accrue des jeunes.

Comme il a été mentionné précédemment, la base de données toxicologiques comportait certaines limites, notamment le fait que beaucoup d'études ne fournissaient pas de DSENO, et qu'il y avait des divergences entre les études quant aux doses entraînant des effets sur la thyroïde. Ces limites ont empêché l'établissement d'un point de départ fiable. Pour cette raison, aucune marge d'exposition cible n'a été fixée pour l'évaluation des risques. Étant donné qu'une approche qualitative a été choisie pour l'évaluation des risques, la détermination quantitative d'un facteur prévu par la *Loi sur les produits antiparasitaires* n'a pas été effectuée.

Bromate

En ce qui a trait à l'exhaustivité de la base de données toxicologiques concernant les nourrissons et les enfants, l'ARLA disposait de plusieurs études de toxicité pour la reproduction. La base de données ne contenait aucune étude de toxicité pour le développement. La littérature contenait des éléments indiquant que le bromate pourrait provoquer des effets sur le système nerveux. Les observations relevées dans les études de toxicité chez les animaux et les rapports de cas chez des humains semblent indiquer que le bromate cause des effets neurotoxiques sous la forme d'une ototoxicité. D'après les résultats obtenus lors d'une étude par voie sous-cutanée chez le cobaye, le bromate de potassium pourrait réduire la vitesse de conduction des nerfs auditifs.

Des études de cas humains ont révélé que l'ingestion d'une dose élevée de bromate pouvait provoquer une perte auditive rapide et soudaine décrite comme grave et profonde. Aucune étude de neurotoxicité pour le développement, en plus des études de neurotoxicité exigées, n'a été recensée pour le bromate.

En ce qui concerne la toxicité prénatale et postnatale, les études de toxicité pour la reproduction n'ont pas fourni la preuve d'effets sur les paramètres des portées ou d'effets indiquant une sensibilité des jeunes.

Globalement, vu l'absence d'études de toxicité et de neurotoxicité pour le développement, une incertitude résiduelle demeure à l'égard de la caractérisation d'une possible sensibilité des jeunes. Ces préoccupations ayant été prises en compte par l'application d'un facteur d'incertitude de 10 lié à la base de données lors de l'évaluation des risques, comme il est indiqué précédemment, le facteur prévu par la *Loi sur les produits antiparasitaires* a été ramené à 1.

3.2 Détermination de la dose aiguë de référence

Bromure et bromate

Il n'a pas été nécessaire de fixer une dose aiguë de référence, car les produits ne seront pas utilisés sur les aliments.

3.3 Détermination de la dose journalière admissible

Bromure et bromate

Il n'a pas été nécessaire de fixer une dose journalière admissible, car les produits ne seront pas utilisés sur les aliments.

3.4 Évaluation du risque de cancer

Bromure

Le poids de la preuve ne semble pas indiquer que le bromure est génotoxique. Bien que limités, les renseignements disponibles ne semblent indiquer aucun potentiel cancérogène. Par conséquent, aucune évaluation du risque de cancer n'a été effectuée.

Bromate

Une augmentation de plusieurs types de tumeurs liée au traitement a été observée après l'administration de bromate de potassium, notamment des adénocarcinomes et des adénomes des cellules rénales chez les souris mâles et chez les rats des deux sexes. Des adénomes et adénocarcinomes de la thyroïde, ainsi que des mésothéliomes dans la tunique vaginale testiculaire, ont été aussi observés chez les rats mâles. L'ARLA a conclu que le poids de la preuve n'était pas suffisant pour appuyer l'un ou l'autre des modes d'action proposés. Par conséquent, une extrapolation linéaire des doses faibles a été utilisée pour évaluer de manière quantitative le risque de cancer lié au bromate. La valeur d'excès de risque unitaire la plus prudente était 0,115 $(mg/kg\ p.c./j)^{-1}$ pour les tumeurs testiculaires, et cette valeur a été utilisée pour l'évaluation du risque de cancer lié au bromate.

3.5 Évaluation des risques professionnels et autres que professionnels

Bromure

Les risques professionnels et autres que professionnels sont estimés en comparant les expositions possibles au critère d'effet toxicologique le plus pertinent, parmi ceux tirés des études toxicologiques, afin de calculer la marge d'exposition (ME). Comme aucun point de départ ni aucune ME cible fiables n'ont été établis pour le bromure, une approche qualitative a été utilisée pour évaluer l'exposition aux fins de l'évaluation des risques non cancérogènes potentiellement préoccupants pour la santé. Le calcul des estimations de l'exposition a été effectué selon une approche fondée sur le poids de la preuve, qui est basée sur les meilleures données disponibles et sur des modèles propres à chaque scénario. Les résultats obtenus ont été évalués de façon quantitative en fonction de l'indicateur de toxicité traduisant la plus grande sensibilité, c'est-à-dire les effets sur la thyroïde, et en tenant compte des sources d'exposition autres que celles liées à la lutte antiparasitaire (eau de mer, alimentation).

Étant donné que des risques préoccupants pour la santé ont été liés à l'exposition au bromure, il est proposé d'atténuer ces risques en réduisant autant que possible l'exposition découlant de l'utilisation de pesticides en ciblant principalement les produits entraînant la plus forte exposition.

Bromate

En ce qui concerne le bromate (évaluation visant la baignade seulement), les meilleures données dont l'ARLA disposait pour estimer l'exposition associée au risque de cancer étaient des données de substitution relatives au principe actif apparenté 1-bromo-3-chloro-5,5-diméthylhydantoïne. Pour cette raison, une approche qualitative a aussi été adoptée pour évaluer l'exposition aux fins de l'évaluation des risques préoccupants pour la santé liés au cancer. Les risques cancérigènes et non cancérigènes ont été évalués; toutefois, le facteur de risque lié à l'exposition au bromate était le cancer.

Étant donné que des risques préoccupants pour la santé ont été liés à l'exposition au bromate, il est proposé d'atténuer ces risques en réduisant autant que possible l'exposition découlant de l'utilisation de pesticides en ciblant principalement les produits entraînant la plus forte exposition.

3.5.1 Sélection des critères d'effet toxicologique aux fins de l'évaluation des risques professionnels et autres que professionnels

Bromure

Expositions à court et à long terme par voie orale et cutanée

Les effets sur la glande thyroïde qui ont été constatés dans les études spéciales visant à évaluer ces effets chez les rats après deux ou neuf semaines d'exposition au bromure de potassium par l'eau potable ont été jugés comme étant l'indicateur de toxicité traduisant la plus grande sensibilité d'après l'ensemble des renseignements toxicologiques examinés. Des effets sur la thyroïde ont été observés à une concentration de 10 mg Br^-/L d'eau potable, soit la concentration

d'essai la plus faible, correspondant approximativement à une dose de 1 mg Br^-/kg p.c./j. Les effets observés étaient notamment des modifications morphologiques dans la glande thyroïde, une diminution des taux plasmatiques de T_4, de la teneur en colloïde dans la glande thyroïde, et du ratio $[I^-]/[Br^-]$ dans la thyroïde, ainsi que des changements dans la glande thyroïde observés par microscopie électronique. Bien que la valeur de 1 mg Br^-/kg p.c./j ait été utilisée comme de point de référence pour l'évaluation des risques pour la santé, les limites de la base de données toxicologiques décrites précédemment ont empêché l'établissement d'un point de départ robuste. Pour cette raison, aucune ME cible n'a été établie pour l'évaluation des risques. Une approche qualitative tenant compte de l'exposition au brome dans l'environnement a donc été privilégiée pour l'évaluation des risques.

Bromate

Exposition à court terme par voie orale et cutanée

Pour l'évaluation des risques liés à une exposition à court terme par les voies orale et cutanée, une DSENO de 8 mg/kg p.c./j provenant de l'étude de toxicité à court terme et de l'étude de toxicité pour la reproduction par l'eau potable, qui sont considérées comme co-critiques, a été sélectionnée. Dans des études à court terme dans lesquelles des rats étaient exposés au bromure de potassium par l'eau potable, des signes de toxicité rénale ont commencé à se manifester après deux semaines d'exposition. La DSEO la plus faible, d'après les altérations microscopiques observées dans les reins aux doses les plus élevées, était de 8,1 mg/kg p.c./j (100 mg/L). Dans les études de toxicité pour la reproduction, une DSENO de 7,7 mg bromate/kg p.c./j a été établie globalement d'après les changements observés dans la densité du sperme à une dose de 22 mg bromate/kg p.c./j. Aucune étude de toxicité à court terme par voie cutanée évaluant les critères d'effet préoccupants n'a été recensée.

La ME cible est de 1 000 pour les scénarios d'exposition en milieu professionnel et en milieu résidentiel. Des facteurs d'incertitude de 10 pour l'extrapolation interspécifique et de 10 pour la variabilité intraspécifique ont été appliqués. Conformément à la récente évaluation du bromate dans l'eau potable effectuée par Santé Canada, un facteur supplémentaire de 10 a été appliqué en raison des lacunes dans la base de données qui ont été décrites plus haut. Pour les scénarios d'exposition résidentielle, le facteur prévu par la *Loi sur les produits antiparasitaires* a été ramené à 1, comme il est mentionné à la section Caractérisation des risques selon la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

Bromate

Exposition à long terme par voie orale et cutanée

Pour l'évaluation des risques liés à une exposition à long terme par voie orale et cutanée, la DSENO sélectionnée était de 1,1 mg/kg p.c./j et correspondait au point de départ le plus faible obtenu pour la toxicité rénale lors d'essais de toxicité chronique dans lesquels du bromate de potassium était administré à des rongeurs par l'eau potable. Une hyperplasie urothéliale du bassinet du rein a été observée à 6,1 mg/kg p.c./j et aux doses supérieures. Quelques études à doses répétées par voie cutanée (durée maximale de 51 semaines) étaient disponibles; toutefois,

ces études étaient réalisées avec des souris génétiquement modifiées, et visaient principalement à évaluer le potentiel cancérogène.

La ME cible est de 1 000 pour les scénarios d'exposition en milieu professionnel et en milieu résidentiel. Des facteurs d'incertitude de 10 pour l'extrapolation interspécifique et de 10 pour la variabilité intraspécifique ont été appliqués. Conformément à la récente évaluation du bromate dans l'eau potable effectuée par Santé Canada, un facteur supplémentaire de 10 a été appliqué en raison des lacunes dans la base de données qui ont été décrites plus haut. Pour les scénarios d'exposition résidentielle, le facteur prévu par la *Loi sur les produits antiparasitaires* a été ramené à 1, comme il est mentionné à la section Caractérisation des risques selon la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

Absorption cutanée

Aucune valeur d'absorption cutanée n'était requise pour le bromate, étant donné que l'utilisation de bromure de sodium en milieu industriel ne devrait pas entraîner d'exposition au bromate, et que l'exposition cutanée associée aux utilisations en milieu résidentiel est prise en compte dans l'évaluation de l'exposition par voie orale. Une évaluation de l'exposition cutanée était toutefois requise pour l'évaluation des risques professionnels liés au bromure, étant donné que la peau est la principale voie d'exposition pour les utilisations en milieu professionnel. Aucune étude d'absorption cutanée n'a été soumise par le titulaire ni recensée dans la littérature portant sur le bromure de sodium. Pour cette raison, une valeur de 100 % a été utilisée dans l'évaluation des risques professionnels liés au bromure.

3.5.2 Évaluation de l'exposition professionnelle et des risques connexes

Les travailleurs peuvent être exposés au bromure de sodium lorsqu'ils mélangent, chargent ou appliquent le pesticide en milieu industriel. Une personne peut être exposée après l'application en manipulant du matériel ou des liquides de procédés traités.

3.5.2.1 Évaluation de l'exposition et des risques connexes pour les personnes qui manipulent le produit

Les préposés au mélange, au chargement et à l'application du bromure de sodium en milieu industriel peuvent y être exposés. Les scénarios suivants ont été évalués, car ils sont appuyés par le profil d'emploi.

- Mélange/transfert de liquides, transvidage à découvert
- Mélange/transfert de liquides, pompage (système fermé)
- Mélange/transfert de solides, transvidage
- Mélange/transfert de solides, dépôt (système fermé)

L'exposition au bromure de sodium découlant de son utilisation en milieu industriel devrait avoir lieu de façon intermittente (quelques minutes par jour, ou une fois par semaine), pendant une durée intermédiaire à longue, et devrait se produire principalement par voie cutanée.

Étant donné que les utilisations en milieu industriel du bromure de sodium ne devraient entraîner aucune exposition au bromate, l'évaluation des risques professionnels porte exclusivement sur l'exposition au bromure.

Les estimations de l'exposition proviennent de l'étude sur l'exposition aux produits antimicrobiens (Antimicrobial Exposure Study) de la Chemical Manufacturers Association des États-Unis. Cette étude comporte un certain nombre de limites, mais elle est actuellement la seule étude professionnelle disponible permettant d'évaluer l'exposition pouvant découler de l'utilisation de pesticides antimicrobiens. Dans cette étude, 46 réplicats de six principes actifs utilisés dans quatre milieux différents et appliqués de quatre façons différentes ont été observés. Étant donné que chaque réplicat était représentatif du temps consacré par jour à l'accomplissement de la tâche liée à l'utilisation de l'agent antimicrobien, les données n'ont pas été normalisées. Puisque l'application de biocides dans les procédés industriels se fait de la même façon, peu importe le lieu d'utilisation (tours de refroidissement, usines de pâtes et papiers, etc.), il a été jugé pertinent de combiner les réplicats en fonction de la méthode d'application. En raison des limites de l'étude sur l'exposition (taux de récupération faibles et variables en laboratoire et sur le terrain), l'ARLA s'est servie des valeurs du 90^{e} centile générées à partir des données d'entrée de la Chemical Manufacturers Association pour estimer l'exposition potentielle des personnes qui manipulent des produits industriels contenant du bromure de sodium.

Les estimations de l'exposition, pour les procédés industriels, ont été examinées qualitativement en fonction de l'indicateur de toxicité le plus sensible, c'est-à-dire les effets sur la thyroïde. Des risques préoccupants pour la santé ont été relevés, puisque les estimations de l'exposition s'approchaient des concentrations associées à des effets toxiques sur la glande thyroïde. Des mesures de réduction des risques supplémentaires, telles que l'utilisation d'un système de transvasement et de chargement fermé et d'un équipement de protection individuelle plus complet (dispositif de protection oculaire, combinaison résistant aux produits chimiques par-dessus un vêtement à manches longues, un pantalon long et des gants résistant aux produits chimiques, chaussures), sont proposées pour toutes les préparations commerciales à usage industriel.

3.5.2.2 Évaluation de l'exposition après le traitement des travailleurs et des risques connexes

Il n'existe actuellement aucune donnée permettant de caractériser le potentiel d'exposition après le traitement des travailleurs au bromure de sodium à la suite d'une utilisation en milieu industriel, mais cette exposition devrait être faible. De plus, les personnes qui travailleront dans les sites commerciaux et industriels traités après l'application porteront un équipement de protection individuelle, ce qui limitera encore davantage toute exposition potentielle.

3.5.3 Évaluation de l'exposition non professionnelle et résidentielle et des risques connexes

L'évaluation des risques non professionnels (résidentiels) consiste à évaluer les risques pour la population générale, y compris les adolescents et les enfants, pendant ou après l'application d'un pesticide.

3.5.3.1 Évaluation de l'exposition occasionnelle et des risques connexes

Le risque d'exposition des tierces personnes est jugé faible lorsque le produit est utilisé dans des liquides de procédés industriels (usines de pâtes et papier, tours de refroidissement, etc.) puisque ces utilisations sont limitées aux milieux industriels. De même, aucune exposition après le traitement des tierces personnes/consommateurs n'est à prévoir.

3.5.3.2 Évaluation de l'exposition en milieu résidentiel après le traitement et des risques autres que les risques de cancer

Les personnes qui se baignent dans une piscine ou un spa devraient être exposées au bromure et au bromate pendant une durée courte à longue.

Les estimations de l'exposition sont fondées sur le modèle d'exposition des nageurs (SWIMODEL) de la United States Environmental Protection Agency (EPA). Les équations de l'exposition utilisées dans le SWIMODEL ont été conçues à l'origine par l'Office of Pesticide Programs – Antimicrobials Division de l'EPA. Ces équations sont utilisées pour établir des estimations préliminaires de l'exposition des baigneurs aux produits chimiques pour piscines et aux produits de dégradation présents dans les piscines intérieures et les spas. Ce modèle, qui s'appuie sur des équations largement acceptées pour l'évaluation préliminaire de l'exposition, permet d'estimer l'exposition totale des baigneurs en quantité absorbée selon la masse (mg/j) ou en dose journalière moyenne pour la durée de la vie (mg/kg/j). Le SWIMODEL porte uniquement sur l'absorption potentielle du produit chimique; il ne tient pas compte de la métabolisation ou de l'excrétion du produit chimique en question.

L'estimation quantitative de l'exposition a été basée sur l'exposition par voie orale. Bien que des critères d'effet aient été établis à la section 3.5.1 pour l'exposition à court et à long terme par voie cutanée, l'exposition cutanée et l'exposition par inhalation au bromure et au bromate devraient être faibles, compte tenu de leurs propriétés physiques et chimiques. En outre, il a été déterminé que l'estimation préliminaire de l'exposition par voie orale tirée du SWIMODEL était appropriée pour estimer l'exposition globale.

Bromure

En ce qui concerne les électrolyseurs utilisés dans les piscines et les spas, les estimations de l'exposition au bromure atteignent presque les concentrations de bromure associées à des effets sur la thyroïde qui constituent l'indicateur de toxicité le plus sensible, comme il est indiqué à la section 3.5.1. Par conséquent, ces scénarios d'utilisation présentent un risque préoccupant.

En ce qui a trait aux assainissants pour spas visés par l'annexe, les estimations de l'exposition au bromure s'approchent des concentrations de bromure associées à des effets préoccupants sur le plan toxicologique; par conséquent, ces produits présentent un risque préoccupant. Comme la dose d'application de ces produits entraîne, dans l'eau des spas, des concentrations de bromure similaires aux concentrations naturellement présentes dans l'environnement (c'est-à-dire les concentrations de bromure dans l'eau de mer), des renseignements supplémentaires ont été examinés afin de confirmer que les risques liés à ces produits diffèrent des risques liés aux taux de bromure dans l'environnement.

Contrairement à l'eau des spas, l'eau de mer contient des taux relativement élevés d'autres ions qui, selon les résultats d'études menées sur les animaux, diminuent la toxicité du bromure. Pour cette raison, les risques seraient probablement sous-estimés si les concentrations de bromure présentes dans l'eau de mer étaient utilisées comme référence pour évaluer les risques pour santé humaine liés au bromure dans les spas. Par ailleurs, comme le bromure est présent naturellement dans les aliments, une comparaison avec la quantité estimative ingérée quotidiennement par un adulte par le régime alimentaire a été effectuée. Lorsqu'elle est ajoutée à l'exposition par le régime alimentaire, la contribution de l'exposition au bromure découlant de l'utilisation des produits assainissants pour spas visés par l'annexe n'est pas négligeable.

En ce qui concerne les produits d'assainissement pour piscines et spas qui ne sont pas visés par l'annexe, les estimations de l'exposition se situent en deçà des concentrations associées à des effets toxicologiques préoccupants, et l'exposition imputable à ces produits ne sera pas importante, comparativement aux concentrations de bromure présentes dans l'environnement. Par conséquent, ces produits ne posent pas de risques préoccupants pour la santé s'ils sont utilisés conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette révisée proposée.

Bromate

Les expositions à court et à long terme au bromate ont fait l'objet d'une évaluation distincte. Les meilleures données disponibles étaient des données de substitution provenant de piscines traitées avec le principe actif bromochlorodiméthylhydantoïne. Les estimations de l'exposition étaient inférieures aux concentrations associées à des effets toxicologiques préoccupants, autant pour les scénarios à court terme que pour les scénarios à long terme. Ces produits ne posent donc pas de risques préoccupants pour la santé s'ils sont utilisés conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette révisée proposée.

3.5.3.3 Évaluation du risque de cancer lié à une exposition après le traitement en milieu résidentiel

Bromure

Selon le poids de la preuve, le bromure ne serait pas génotoxique. Bien que limités, les renseignements disponibles ne semblaient pas indiquer un potentiel cancérogène, et par conséquent, aucune évaluation du risque de cancer n'a été effectuée.

Bromate

Une approche qualitative a été utilisée pour estimer l'exposition aux fins de l'évaluation des risques préoccupants liés au cancer. Les meilleures données disponibles étaient des données de substitution provenant de piscines traitées avec le principe actif bromochlorodiméthylhydantoïne. Une étude de laboratoire effectuée avec des doses plus faibles de bromure de sodium a également été utilisée pour éclairer l'évaluation des risques.

La concentration de bromate la plus élevée, dans l'évaluation du risque de cancer, était celle des piscines extérieures commerciales et présentait un risque à vie préoccupant pour les baigneurs et les nageurs professionnels. Les données sur la concentration de bromate dans les piscines résidentielles extérieures et les piscines intérieures commerciales ont révélé un risque à vie préoccupant pour les nageurs de compétition, mais n'ont révélé aucun risque à vie préoccupant pour les baigneurs. Les données sur le bromate provenant de l'étude de laboratoire n'ont révélé aucun risque à vie préoccupant pour les baigneurs ni pour les nageurs de compétition.

Étant donné que les électrolyseurs pour piscines et spas utilisés pour produire du bromure présentent un potentiel de formation de bromate plus élevé que les autres moyens normalement utilisés dans les piscines (doses d'application élevées de bromure de sodium et utilisation de l'électrolyse), le risque de cancer lié à ces dispositifs est préoccupant.

En ce qui concerne les assainissants pour spas visés par l'annexe, les valeurs de concentration disponibles ne sont pas directement représentatives de ces produits, mais elles pourraient indiquer un risque préoccupant potentiel. D'autres éléments indiquent que les concentrations de bromate associées aux assainissants pour spas visés par l'annexe pourraient être moins élevées que les valeurs de concentration de bromate disponibles, qui sont basées sur les utilisations habituelles dans les piscines. L'évaluation relative aux nageurs de compétition ne s'applique pas aux utilisations dans les spas. Les probabilités d'exposition par voie orale sont moins élevées dans les spas que dans les piscines. L'électrolyse n'étant pas utilisée avec ces produits, les concentrations de bromate peuvent être plus faibles étant donné qu'une voie possible de formation de bromate est éliminée. En outre, les spas sont habituellement couverts lorsqu'ils ne sont pas utilisés, ce qui peut également limiter la formation de bromate attribuable à l'exposition aux rayons ultraviolets. Des mises en garde sur l'étiquette pourraient permettre de réduire la formation de bromate; toutefois ces mises en garde ne sont pas proposées, puisque des risques préoccupants ont été relevés dans l'évaluation des risques non cancérogènes.

Les produits d'assainissement pour piscines et spas qui ne sont pas visés par l'annexe ont des doses d'application plus faibles qui se rapprochent davantage de celles utilisées dans l'étude de laboratoire, laquelle n'a révélé aucun risque à vie préoccupant pour les baigneurs et les nageurs de compétition. Comme ces données ne sont pas représentatives des piscines et des spas en usage, des mises en garde sont proposées sur l'étiquette pour réduire la formation de bromate.

3.5.3.4 Évaluation de l'exposition des particuliers qui manipulent le produit et des risques connexes

Seuls les produits qui n'étaient pas préoccupants dans l'évaluation de l'exposition des baigneurs sont pris en compte dans l'évaluation de l'exposition des personnes qui appliquent le produit.

Les produits qui restent sont des produits à usage domestique seulement. L'exposition des personnes qui appliquent les produits concerne uniquement les adultes. Les particuliers qui appliquent le produit peuvent être exposés au bromure de sodium lorsqu'ils manipulent les formulations sèches.

Les mots-indicateurs « ATTENTION : POISON » figurent sur l'étiquette des produits. Des mises en garde visant à réduire l'exposition, dont « Nocif en cas d'ingestion » et « Éviter tout contact avec la peau et les yeux », figurent également sur l'étiquette. Pour faire suite aux résultats de la réévaluation, les étiquettes des préparations commerciales qui sont du bromure de sodium de qualité technique remballé devront porter les mots-indicateurs « AVERTISSEMENT : POISON » et la mise en garde « Peut être mortel en cas d'inhalation. NE PAS inhaler les poussières ».

L'évaluation des risques pour les baigneurs devrait permettre de protéger les personnes qui appliquent le produit contre toute exposition potentielle.

3.6 Évaluation de l'exposition globale et des risques connexes

L'exposition globale correspond à l'exposition totale à un pesticide donné qui est associée à la consommation d'aliments et d'eau potable, aux utilisations en milieu résidentiel, aux sources d'exposition autres que professionnelles, et à toutes les voies d'exposition connues ou plausibles (voie orale, voie cutanée et inhalation).

3.6.1 Évaluation de l'exposition non professionnelle et alimentaire globale et des risques connexes

L'évaluation globale est fondée sur les expositions liées aux utilisations ne posant aucun risque préoccupant. Par conséquent, seuls les produits assainissants pour piscines et spas qui ne sont pas visés par l'annexe sont pris en compte.

Bromure

Les Canadiens sont exposés au bromure par le régime alimentaire (aliments et eau potable). Les concentrations de bromure dans l'eau de mer vont généralement de 65 mg/L à une concentration pouvant dépasser largement 80 mg/L dans certaines zones maritimes restreintes. Les concentrations de bromure en eau douce vont généralement de traces à environ 0,5 mg/L. Dans l'eau dessalée, les concentrations de bromure peuvent approcher 1 mg/L. Aux États-Unis, l'apport quotidien typique en bromure est de 2 à 8 mg et provient des céréales, des noix et du poisson. Pour un adulte de 80 kg, cette quantité correspond à une dose de 0,025 à 0,1 mg/kg p.c./j.

L'ARLA disposait de peu de données pour la qualification des risques globaux. Le SWIMODEL a été utilisé pour obtenir des estimations préliminaires de l'exposition au bromure dans les piscines et les spas. L'évaluation des risques a donc été jugée de grande qualité et tient vraisemblablement compte des autres sources d'exposition. L'utilisation d'algicides pour piscines et d'assainissants pour spas qui ne sont pas visés par l'annexe ne devrait pas contribuer de façon importante au risque global, comparativement à la quantité normalement absorbée par le régime alimentaire.

Compte tenu des mesures d'atténuation proposées, la contribution du bromure de sodium au risque global lié au brome est faible et non préoccupante.

Bromate

Les Canadiens sont exposés au bromate présent dans eau potable (y compris dans l'eau embouteillée ozonée), et dans certains produits de consommation tels que les cosmétiques. L'air et le sol ne devraient contenir qu'une faible quantité de bromate. Une fois formé, le bromate est difficile à éliminer de l'eau potable. Santé Canada recommande donc de limiter la formation de bromate. La concentration maximale acceptable de bromate dans l'eau potable est de 0,01 mg/L (Santé Canada, 2015).

L'ARLA disposait de peu de données pour tenter de qualifier le risque global. Le bromate est un sous-produit du traitement de l'eau potable et de l'assainissement des piscines et des spas. La réglementation relative à l'eau potable s'appuie sur une analyse risques-avantage qui tient compte de la présence de bromate, et selon laquelle les préoccupations pour la santé associées aux quantités de bromate techniquement atteignables sont acceptables, en comparaison des risques que poserait une eau non traitée. Il est recommandé de prendre des mesures pour réduire au minimum la formation de bromate, et cela est pris en compte dans l'évaluation relative aux piscines et aux spas. Il est proposé de retirer graduellement du marché tous les dispositifs pour piscines et spas qui génèrent du brome par électrolyse et les produits de bromure de sodium connexes, afin d'éliminer la formation de bromate par cette voie. En ce qui concerne les produits qui ne sont pas des dispositifs, l'ARLA recommande d'ajouter à l'étiquette un énoncé qui limitera la formation de bromate résultant de la désinfection par ozonation ou par rayonnement ultraviolet, en interdisant l'utilisation de ces méthodes comme deuxième moyen de désinfection. En ce qui concerne les produits dont il est proposé de maintenir l'homologation, les risques liés à l'exposition au bromate sont jugés peu élevés, vu leurs faibles doses d'application. Les concentrations de bromate présentes dans ces produits devraient être inférieures à la concentration maximale acceptable dans l'eau potable recommandée par Santé Canada, qui est de 0,1 ppm.

Compte tenu des mesures d'atténuation proposées, la contribution du bromure de sodium au risque global lié au bromate est faible et non préoccupante.

3.7 Évaluation des risques cumulatifs

La *Loi sur les produits antiparasitaires* exige de l'Agence qu'elle tienne compte des effets cumulatifs des pesticides qui présentent un mécanisme de toxicité commun. Lorsque la réévaluation des diverses substances chimiques individuelles (bromure de sodium et bromochlorodiméthylhydantoïne) sera terminée, l'Agence déterminera si une évaluation des effets cumulatifs est nécessaire, et dans l'affirmative, cette évaluation portera sur toutes les substances chimiques pertinentes appartenant au groupe présentant un mécanisme commun.

4.0 Effets sur l'environnement

Dans le cadre de la présente réévaluation, la principale source d'information utilisée pour l'évaluation des effets sur l'environnement était le document de réhomologation RED (Reregistration Eligibility Decision) de l'EPA (ARLA 1460777).

4.1 Devenir et comportement dans l'environnement

Le bromure de sodium est utilisé comme microbicide/myxobactéricide dans les industries de pâtes et papier, les systèmes d'eau de refroidissement à recirculation et les installations de traitement des eaux usées, ainsi que dans les piscines et les spas. Les applications relatives aux eaux de procédés industriels sont celles qui entraîneraient la plus forte exposition environnementale, en raison de l'exposition qui pourrait découler du rejet d'effluents dans les cours d'eau, les eaux maritimes ou d'autres systèmes aquatiques. L'utilisation dans les spas et les piscines devrait entraîner une exposition minime de l'environnement; cette utilisation n'a donc pas été considérée davantage dans l'évaluation des effets sur l'environnement. Comme l'exposition de l'environnement résultant des utilisations industrielles devrait être causée principalement par le rejet d'effluents dans des plans d'eau, le comportement et le devenir du bromure de sodium dans les milieux aquatiques, plutôt que dans les milieux terrestres, sont particulièrement pertinents et c'est sur ceux-ci que la présente évaluation a été axée.

Dans l'eau, le bromure de sodium est dissocié en ions sodium et bromure, qui ne sont pas dissociés davantage par la suite. Lorsqu'il est combiné à un agent activant, tel que le chlore ou l'hypochlorite de sodium, de l'acide hypobromeux se forme. L'acide hypobromeux (HOBr), un oxydant fort, est le produit de réaction voulu qui agit comme biocide dans les eaux de procédés industriels. La caractérisation du devenir dans l'environnement a donc été axée sur l'acide hypobromeux.

L'acide hypobromeux oxyde les matières organiques et inorganiques présentes dans les eaux de procédés industriels, notamment les bactéries et les champignons. L'EPA a indiqué une demi-vie d'environ 125 heures dans les eaux de procédés, et selon la quantité de matières présentes avec lesquelles l'acide peut réagir, une demi-vie plus courte (< 125 heures) est à prévoir. Étant donné que l'acide hypobromeux réagit rapidement avec les autres composés, sa présence varie selon les conditions de l'environnement; c'est pourquoi il est habituellement mesuré sous la forme de « brome résiduel ».

4.2 Caractérisation des risques pour l'environnement

Dans l'évaluation des risques pour l'environnement, les données sur l'exposition environnementale et les renseignements écotoxicologiques sont combinés afin d'estimer les risques d'effets nocifs sur les espèces non ciblées. Pour ce faire, les concentrations d'exposition sont comparées aux concentrations qui causent des effets nocifs. Les concentrations prévues dans l'environnement (CPE) correspondent aux concentrations de pesticide présentes dans différents milieux environnementaux. Dans le cadre de cette évaluation, l'eau est le milieu d'intérêt, et les CPE sont déterminées à l'aide d'un modèle qui tient compte des doses d'application et des facteurs de dilution. Dans la présente évaluation, les renseignements écotoxicologiques comprennent les données de toxicité aiguë relatives à divers organismes ou groupes d'organismes vivant dans les habitats aquatiques, notamment des invertébrés et des vertébrés. Les critères d'effet toxicologique utilisés dans les évaluations des risques peuvent être modifiés pour tenir compte des différences possibles dans la sensibilité des espèces ainsi que de divers objectifs de protection (c'est-à-dire la protection à l'échelle de la communauté, de la population ou de l'individu).

En premier lieu, une évaluation préliminaire des risques est effectuée afin de déterminer les pesticides ou les profils d'emploi précis qui ne posent aucun risque pour les organismes non ciblés, ainsi que pour déterminer les groupes d'organismes pour lesquels il y a des risques possibles. L'évaluation préliminaire des risques fait appel à des méthodes simples, à des scénarios d'exposition prudents (par exemple, une application directe à une dose d'application maximale cumulative) et aux critères d'effet toxicologique traduisant la plus grande sensibilité. Un quotient de risque (QR) est ensuite obtenu en divisant la valeur estimée de l'exposition par une valeur toxicologique appropriée (QR = exposition/toxicité), puis ce QR est comparé au niveau préoccupant. Si le quotient de risque issu de l'évaluation préliminaire est inférieur au niveau préoccupant, les risques sont alors jugés négligeables et aucune autre caractérisation des risques n'est nécessaire. S'il est égal ou supérieur au niveau préoccupant, on doit alors effectuer une évaluation plus approfondie des risques afin de mieux les caractériser. À cette étape, on prend en considération des scénarios d'exposition plus réalistes, comme la dérive de pulvérisation vers des habitats non ciblés, et on peut utiliser des critères d'effet toxicologique différents. L'évaluation approfondie peut comprendre une caractérisation plus poussée des risques à l'aide de modèles d'exposition, de données de surveillance, de résultats d'études sur le terrain ou en mésocosmes, et de méthodes probabilistes d'évaluation des risques. L'évaluation des risques peut être approfondie jusqu'à ce que les risques soient suffisamment caractérisés ou qu'ils ne puissent plus être caractérisés davantage.

Une évaluation des risques quantitative a été réalisée à l'aide des données de l'examen de l'EPA afin d'estimer les effets nocifs possibles pour les organismes aquatiques.

4.2.1 Risques pour les organismes terrestres

D'après le profil d'emploi actuel dans les eaux de procédés industriels, l'utilisation du bromure de sodium ne devrait pas entraîner d'exposition pour les organismes terrestres. Par conséquent, les risques pour les organismes terrestres devraient être limités, et ne seront pas examinés davantage dans la présente évaluation.

4.2.2 Risques pour les organismes aquatiques

Des organismes aquatiques non ciblés peuvent être exposés aux résidus d'acide hypobromeux par le rejet d'effluents dans l'eau. Les installations peuvent être situées à proximité de plans d'eau douce ou de mer, et ces deux types de milieux ont été pris en considération dans l'évaluation des risques. Compte tenu des réactions chimiques qui interviennent à l'intérieur du système de traitement et de la biodégradation qui a lieu au cours du traitement secondaire, le cas échéant, la quantité d'acide hypobromeux déversée dans les milieux aquatiques devrait être largement inférieure à celle présente au début du traitement. Néanmoins, l'utilisation de bromure de sodium de qualité technique pourrait entraîner une exposition environnementale à des quantités résiduelles de biocide (acide hypobromeux) si des effluents sont déversés dans des plans d'eau récepteurs (par exemple, une rivière). Les concentrations dans l'eau ont donc été estimées afin d'effectuer une évaluation quantitative des risques pour les organismes aquatiques.

Dans le cadre de la réévaluation du bromure de sodium et de l'acide hypobromeux réalisée par l'EPA, une évaluation par modélisation des CPE de niveau Ic a été effectuée à l'aide d'un modèle de devenir dans l'environnement. La modélisation des CPE de niveau Ic a permis de déterminer la concentration maximale d'acide hypobromeux présente directement en aval d'un déversement localisé dans un plan d'eau récepteur, dans des conditions de faible débit (ou pire scénario) et dans des conditions de débit « typique ». La concentration de brome résiduel dans le flux de déchets, avant le rejet, était fondée sur la réglementation fédérale américaine relative aux oxydants résiduels totaux.

Le modèle applique des facteurs de dilution aux concentrations dans les effluents au point de rejet pour fournir une estimation des CPE dans le « pire cas envisageable » et dans un « cas type ». Les concentrations (mesurées sous forme de brome) obtenues étaient de 0,45 mg/L et 0,0012 mg/L (la plus forte concentration dans le scénario d'exposition type), respectivement (annexe III, tableau 1).

En plus des résultats de la modélisation, l'EPA disposait de deux études de surveillance des résidus en milieu aquatique effectuées dans un système de refroidissement à passage unique (rejet dans l'estuaire du Potomac) et dans une installation de traitement des eaux usées (rejet dans un ruisseau d'eau douce). D'après la RED de l'EPA, ces études ont été réalisées avec des doses d'application dépassant les limites permises. Les résultats ont révélé que les CPE de la modélisation de niveau Ic, pour le pire scénario, étaient comparables à celles détectées dans les études sur les résidus en milieu aquatique. En revanche, les CPE obtenues par la modélisation de niveau Ic pour le scénario d'exposition « typique » étaient largement inférieures à celles relevées dans les études de surveillance. Il est à noter que la modélisation de niveau Ic était fondée sur des paramètres qui devraient refléter la plupart des scénarios d'utilisation en milieu industriel, alors que les données de surveillance étaient fondées sur des doses d'application supérieures aux doses maximales permises indiquées sur l'étiquette. Ces doses d'applications élevées ont probablement été utilisées pour pouvoir mieux mesurer la dissipation pendant le traitement et après le rejet. Dans l'étude de surveillance des résidus dans l'eau douce, aucun résidu n'a été détecté à plus de 80 mètres en aval.

Au Canada, peu de données de surveillances étaient disponibles. Dans un rapport datant de 1995 (ARLA 1167887), un produit contenant du bromure de sodium (Busan 1167, 40 % NaBr) a été ajouté aux eaux de procédé d'une usine de pâtes et papier avec un agent activateur, et les résidus globaux se sont maintenus entre 0,1 et 0,2 mg/L. Des échantillons des effluents ont été prélevés deux fois pendant l'essai (entre octobre et décembre) afin de mesurer les concentrations d'halogènes. Dans tous les échantillons, la concentration totale d'halogènes était inférieure à 0,1 mg/L, et comprenait le brome provenant de l'ajout de bromure de sodium.

Dans une autre étude réalisée en 1992 (ARLA 1158304), un produit contenant du bromure de sodium (Actibrom 1338, 42,8 % NaBr) a été combiné à du sodium hypochlorite et utilisé dans une usine de papiers. Chaque mois des échantillons étaient prélevés dans les eaux de procédé quelques minutes après l'ajout du produit. Les concentrations de brome résiduel mesurées n'ont pas dépassé 0,1 mg/L. Des échantillons d'effluent ont été prélevés périodiquement sur une période de trois mois, à un endroit situé juste avant le point de rejet. Dans tous les échantillons, la concentration de brome résiduel était de 0 ppm, ce qui signifie qu'elle était inférieure à la limite de détection.

Les résultats des études de surveillance canadiennes disponibles concordent avec ceux de la modélisation de niveau Ic de l'EPA en ce qui concerne l'exposition « typique ».

La CPE du pire scénario envisageable, soit 0,45 mg/L, a été utilisée par l'ARLA pour l'évaluation préliminaire des risques, et la CPE du scénario d'exposition « typique », 0,0012 mg/L, a été utilisée pour l'évaluation approfondie. Bien qu'il n'y ait aucune limite prescrite pour les oxydants résiduels dans la réglementation fédérale canadienne sur les rejets industriels (les permis relatifs aux rejets peuvent être délivrés par les provinces et les municipalités), les résultats de la modélisation de niveau Ic de l'EPA sont jugés prudents et pertinents pour l'évaluation canadienne, compte tenu de ce qui suit :

- De façon générale, on présume que les procédés industriels dans lesquels le bromure de sodium est utilisé sont similaires au Canada et aux États-Unis, et que les quantités d'oxydants résiduels totaux dans les rejets d'effluents seraient les mêmes.
- Les profils d'emploi et les doses d'application du bromure de sodium utilisé comme microbicide dans les liquides de procédés industriels sont pratiquement les mêmes au Canada et aux États-Unis.
- Les facteurs de dilution utilisés dans le modèle de CPE de niveau Ic de l'EPA sont présumés représentatifs des plans d'eau recevant les rejets d'industries canadiennes.

De plus, même si les données de surveillance sont limitées en ce qui concerne les utilisations au Canada, les valeurs disponibles (< 0,1 ppm d'halogénures totaux et résidus de brome non détectables) se situent dans la plage de valeur du modèle de l'EPA, ce qui laisse supposer que les résultats de la modélisation sont représentatifs.

Comme l'acide hypobromeux est le biocide préoccupant pour les milieux aquatiques, des études doivent être effectuées afin d'évaluer ses effets sur les organismes qui vivent dans ces milieux. Dans le cadre de la RED de 1993, l'EPA a examiné plusieurs études de toxicité pour les organismes aquatiques dans lesquels de l'acide était formé pour être utilisé comme substance d'essai. Ces études se trouvent également dans la base de données de l'ARLA, et l'examen de

ces études effectué par l'EPA a été jugé acceptable pour la présente réévaluation. En outre, la base de données de l'ARLA contenait des renseignements sommaires sur d'autres études de toxicité pour les organismes aquatiques réalisées avec de l'acide hypobromeux, d'après un article de périodique (ARLA 2707724). Un résumé des études examinées pour tous les critères d'effet applicables touchant les organismes marins et d'eau douce est présenté au tableau 2 de l'annexe III. Ces critères d'effet ont été utilisés dans l'évaluation des risques. Les résultats ont révélé que l'acide hypobromeux, mesuré sous forme de brome résiduel, peut être extrêmement toxique pour toutes les espèces marines et d'eau douce.

Les critères d'effet utilisés dans l'évaluation des risques pour le principe actif et les facteurs d'incertitude appliqués pour l'acide hypobromeux sont présentés au tableau 3 de l'annexe III.

Des QR ont été établis en utilisant les CPE de 0,45 mg/L et 0,0012 mg/L pour représenter respectivement le pire scénario d'exposition envisageable (forte exposition, évaluation préliminaire) et le scénario d'exposition typique (évaluation approfondie), et en utilisant les critères d'effet toxicologique figurant au tableau 3 de l'annexe III. Un sommaire des données et des résultats est présenté au tableau 4 de l'annexe III.

La CPE potentielle de résidus d'acide hypobromeux, déterminée dans le scénario d'exposition élevée, présente un risque pour tous les organismes aquatiques sauf la daphnie et les mollusques. Pour tous les organismes aquatiques, les QR calculés avec les CPE du scénario d'exposition « typique » étaient bien inférieurs au niveau préoccupant.

Une utilisation « typique » ne devrait pas entraîner de risques préoccupants pour les organismes aquatiques. Dans les rares cas où les concentrations atteindraient celles qui ont été modélisées dans le scénario d'exposition élevée, la réglementation et les exigences en matière de permis des administrations fédérales, provinciales et municipales, qui restreignent le débit des rejets d'effluent selon le débit des plans d'eau et qui règlementent les composés potentiellement toxiques et les effets des effluents en général, s'appliqueraient et devraient limiter la quantité d'acide hypobromeux qui pénètre dans les eaux naturelles.

De plus, les données de surveillance fournies par l'EPA indiquaient qu'aucune trace d'acide hypobromeux n'avait été détectée à plus de 80 mètres en aval du point de rejet, dans des conditions d'étude où des doses d'application supérieures à la normale étaient utilisées.

Par conséquent, dans le pire scénario de rejet des effluents, les concentrations résiduelles d'acide hypobromeux devraient être diluées à une distance relativement courte du point de rejet. Cependant, vu la toxicité élevée de l'acide hypobromeux pour les organismes aquatiques, une mention de danger indiquant que le produit est toxique pour les organismes aquatiques et un énoncé exigeant la détoxification des effluents avant le rejet doivent être ajoutés à l'étiquette (voir l'annexe IV).

5.0 Valeur

Le bromure de sodium est une importante source de brome, qui est un biocide antimicrobien oxydant à large spectre. Le brome est particulièrement important du fait qu'il constitue la seule solution de rechange au chlore homologuée pour l'assainissement des piscines et des spas. Le

brome offre également un certain nombre d'avantages importants par rapport au chlore comme produit d'assainissement de piscines et des spas. C'est un assainissant efficace essentiellement indépendant du pH, alors que la capacité d'assainissement du chlore est largement influencée par le pH. En outre, les bromamines, des sous-produits de l'oxydation des matières organiques par le brome, demeurent de bons assainissants sans irriter les yeux ou les poumons des nageurs, contrairement aux chloramines qui résultent de l'assainissement au chlore.

Le brome formé à partir du bromure de sodium est un important biocide qui est utilisé comme myxobactéricide dans les usines à papier, les tours de refroidissement et les laveurs d'air. De par leur nature, les biofilms, notamment les biofilms microbiens, ont tendance à résister aux biocides. Souvent, dans les installations où des liquides de procédés industriels propices aux biofilms sont utilisés, il est nécessaire de changer de biocide de temps à autre pour assurer l'efficacité continue des mesures de lutte et empêcher les biofilms d'acquérir une résistance à un biocide en particulier. Le brome est un biocide oxydant puissant qui constitue une solution avantageuse pour combattre efficacement les biofilms microbiens.

6.0 Considérations relatives à la politique sur les produits antiparasitaires

6.1 Considérations relatives à la Politique de gestion des substances toxiques

La Politique de gestion des substances toxiques (PGST) est une politique du gouvernement fédéral visant à offrir des orientations sur la gestion des substances préoccupantes qui sont rejetées dans l'environnement. Elle prévoit la quasi-élimination des substances de la voie 1, substances qui répondent aux quatre critères précisés dans la politique, c'est-à-dire qu'elles sont persistantes (dans l'air, le sol, l'eau ou les sédiments), bioaccumulables, principalement anthropiques et toxiques au sens de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement*.

Dans le cadre de l'examen, le bromure de sodium et ses produits de transformation ont été évalués conformément à la Directive d'homologation DIR99-03[2] de l'ARLA et en fonction des critères de la voie 1. L'ARLA a tiré les conclusions suivantes :

- Le bromure de sodium ne répond pas à tous les critères qui définissent les substances de la voie 1 et ne formera pas de produits de transformation qui sont des substances de la voie 1. Voir le tableau 5 de l'annexe III pour obtenir des détails sur l'évaluation du bromure de sodium en fonction des critères qui définissent les substances de la voie 1. Le bromure de sodium est naturellement présent dans l'environnement et il ne devrait pas être persistant ou bioaccumulable dans l'environnement.

6.2 Produits de formulation et contaminants préoccupants pour la santé ou l'environnement

Dans le cadre de l'évaluation, les contaminants présents dans le produit technique sont recherchés dans la *Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement* tenue à jour dans

[2] DIR99-03, *Stratégie de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire concernant la mise en œuvre de la Politique de gestion des substances toxiques*.

la *Gazette du Canada*[3]. Cette liste, utilisée conformément à l'Avis d'intention NOI2005-01[4] de l'ARLA, est fondée sur les politiques et la réglementation en vigueur, notamment les Directives d'homologation DIR99-03 et DIR2006-02[5], et tient compte du *Règlement sur les substances appauvrissant la couche d'ozone* (1998) pris en application de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* (substances désignées par le Protocole de Montréal). L'ARLA a tiré les conclusions suivantes :

- Le bromure de sodium de qualité technique ne renferme aucun des contaminants préoccupants pour la santé ou l'environnement mentionnés dans la *Gazette du Canada*.

L'utilisation des produits de formulation des produits antiparasitaires homologués est évaluée de manière continue dans le cadre des initiatives de l'ARLA en matière de produits de formulation et conformément à la Directive d'homologation DIR2006-02.

7.0 Déclarations d'incident

Depuis le 26 avril 2007, les titulaires sont tenus par la loi de déclarer à l'ARLA tout incident lié à l'utilisation de produits antiparasitaires, notamment les effets nocifs pour la santé et l'environnement au Canada. Une recherche d'incidents liés au bromure de sodium a été effectuée.

En date du 3 octobre 2016, cinq incidents touchant des humains et mettant en cause le bromure de sodium avaient été déclarés à l'ARLA. Il a été déterminé que quatre de ces incidents étaient dans une certaine mesure associés au scénario d'exposition décrit. Tous les symptômes étaient mineurs. Le scénario d'exposition était différent pour chaque cas, et il n'y a avait pas de points communs entre les symptômes déclarés. Les données relatives aux incidents déclarés ont été intégrées à l'évaluation du bromure de sodium, et n'ont eu aucune incidence sur l'évaluation des risques. L'ARLA n'a reçu aucune déclaration d'incident environnemental mettant en cause le bromure de sodium.

8.0 Statut du bromure de sodium dans les pays de l'Organisation de coopération et de développement économiques

Le Canada est membre de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE), une organisation internationale qui réunit 35 pays membres et qui fournit

---

[3] *Gazette du Canada*, Partie II, volume 139, numéro 24, TR/2005-114 (2005-11-30), pages 2641 à 2643 : *Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement*, et arrêté modifiant cette liste dans la *Gazette du Canada*, Partie II, volume 142, numéro 13, TR/2008-67 (2008-06-25) pages 1611 à 1613. Partie 1 – Formulants qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement, Partie 2 – Formulants allergènes reconnus pour provoquer des réactions de type anaphylactique et qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement et Partie 3 – Contaminants qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement.

[4] NOI2005-01, *Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement en vertu de la nouvelle* Loi sur les produits antiparasitaires.

[5] DIR2006-02, *Politique sur les produits de formulation et document d'orientation sur sa mise en œuvre*.

une tribune où les gouvernements peuvent collaborer, transmettre leur expérience et chercher des solutions à des problèmes communs.

Lorsqu'elle procède à la réévaluation d'un principe actif, l'ARLA tient compte des récents développements et des nouveaux éléments d'information concernant le statut du principe actif en question dans d'autres pays, notamment dans les pays membres de l'OCDE. Plus particulièrement, la décision d'un pays membre de l'OCDE d'interdire toutes les utilisations d'un principe actif pour des considérations d'ordre sanitaire ou environnemental est examinée en fonction de la situation canadienne.

L'utilisation du bromure de sodium est actuellement autorisée dans d'autres pays de l'OCDE, notamment en Australie et aux États-Unis. En date du 10 janvier 2017, aucune décision d'un pays membre de l'OCDE d'interdire toutes les utilisations du bromure de sodium pour des considérations d'ordre sanitaire ou environnemental n'a été relevée.

9.0 Projet de décision de réévaluation

L'ARLA juge qu'il est acceptable de maintenir l'homologation de la plupart des utilisations du bromure de sodium si des mesures de réduction des risques supplémentaires sont mises en œuvre. Les mesures de réduction des risques proposées sont présentées à l'annexe IV. L'ARLA propose toutefois que les utilisations du bromure de sodium liées aux électrolyseurs pour piscines et spa, ainsi que les produits assainissants pour spas visés par l'annexe, soient abandonnés graduellement en raison de préoccupations relatives à la santé humaine qui ne peuvent être atténuées par des mesures de réduction des risques supplémentaires.

9.1 Mesures réglementaires proposées concernant la santé humaine

9.1.1 Mesures d'atténuation proposées concernant la toxicologie

Les mises en garde figurant sur l'étiquette de certains produits devront être mises à jour afin de tenir compte des dangers de toxicité aiguë par inhalation.

9.1.2 Mesures d'atténuation relatives à l'exposition professionnelle et résidentielle

Afin de réduire l'exposition en milieu résidentiel, les mesures suivantes sont proposées :

- Retirer graduellement du marché tous les électrolyseurs pour piscines et spas produisant du brome ainsi que les produits contenant du bromure de sodium conçus pour être utilisés avec les électrolyseurs pour piscines et spas.
- Indiquer sur l'étiquette de tous les dispositifs de production de chlore par électrolyse pour piscine et spas qu'ils ne doivent pas être utilisés pour produire du bromure.
- Retirer graduellement du marché les produits pour spas visés par l'annexe.
- Indiquer sur l'étiquette de tous les autres produits contenant du bromure de sodium pour piscines et spas qu'ils ne doivent pas être utilisés en combinaison avec la désinfection par électrolyse, par ozonation ou par rayonnement ultraviolet.

Afin de réduire l'exposition en milieu professionnel, les mesures suivantes sont proposées :

- Indiquer sur l'étiquette des produits commerciaux à usage industriel contenant du bromure de sodium que toute personne qui manipule ou qui entre en contact avec des liquides issus de procédés industriels ayant été traités porte un dispositif de protection oculaire, une combinaison résistant aux produits chimiques par-dessus un vêtement à manches longues, un pantalon long, ainsi que des gants et des chaussures résistant aux produits chimiques.
- Ajouter sur les étiquettes des produits industriels des énoncés indiquant que les effluents doivent être détoxifiés avant leur rejet, étant donné que l'acide hypobromeux est toxique pour les organismes aquatiques.

Pour voir les modifications précises proposées aux étiquettes, voir l'annexe IV.

9.2 Mesures réglementaires proposées concernant l'environnement

L'exposition environnementale découlant de l'utilisation du bromure de sodium dans les piscines et les spas devrait être faible et ne devrait présenter aucun risque préoccupant. En ce qui concerne les produits contenant du bromure de sodium utilisés à des fins industrielles, l'étiquette devra porter une mention de danger informant les utilisateurs de la toxicité de l'acide hypobromeux pour les organismes aquatiques, et les utilisateurs seront tenus de détoxifier les effluents avant leur rejet.

9.3 Exigences en matière de données supplémentaires

Aucune donnée supplémentaire n'est exigée.

Liste des abréviations

$<$	plus petit que
$>$	plus grand que
$\geq$	plus grand ou égal à
$\leq$	plus petit ou égal à
↑	augmentation
↓	diminution
µg	microgramme
°C	degrés Celsius
A/G	albumine/globuline
ACTH	hormone adrénocorticotrope
ADN	acide désoxyribonucléique
ARLA	Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
CA	consommation alimentaire
Ca^{2+}	ion calcium
CE_{50}	concentration efficace pour 50 % de la population
Cl^-	ion chlorure
CL_{50}	concentration létale à 50 %
ClO_4^-	ion perchlorate
CPE	concentration prévue dans l'environnement
CSEO	concentration sans effet observé
dL	décilitre
DL_{50}	dose létale à 50 %
DMENO	dose minimale entraînant un effet nocif observé
DSENO	dose sans effet nocif observé
EPA	United States Environmental Protection Agency
ERU	excès de risque unitaire
F_0	génération parentale
F_1	première génération
F_2	deuxième génération
FSH	hormone folliculostimulante
FT_3	triiodothyronine libre
FT_4	thyroxine libre
g	gramme
GABA	acide gamma-aminobutyrique
GB	globules blancs
GCS	ganglion cervical supérieur
GH	hormone de croissance
GR	globules rouges
Hb	hémoglobine
HCO_3^-	ion bicarbonate
h	heure
Ht	hématocrite
I^-	ion iodure
JG	jour de gestation
JPN	jour postnatal
K^+	ion potassium

kg	kilogramme
K_{oe}	coefficient de partage *n*-octanol:eau
L	litre
LH	hormone lutéinisante
ME	marge d'exposition
mEq	milliéquivalent
mg	milligramme
Mg^{2+}	ion magnésium
mL	millilitre
mM	millimole
NaBr	bromure de sodium
NaCl	chlorure de sodium
NADH	nicotinamide-adénine-dinucléotide hydrogéné
OCDE	Organisation de coopération et de développement économiques
p.c.	poids corporel
Pa	pascal
PAL	phosphatase alcaline
PGST	Politique de gestion des substances toxiques
ppm	partie par million
QR	quotient de risque
T_3	triiodothyronine
T_4	thyroxine
TGO	transaminase glutamique-oxalo-acétique
TPO	thyroperoxidase
TRH	thyréolibérine
TSH	thyréostimuline
UV	rayonnement ultraviolet

Annexe I Produits contenant du bromure de sodium homologués au Canada en date du 13 janvier 2017

Numéro d'homologation	Catégorie de mise en marché	Titulaire	Nom du produit	Type de formulation	Teneur garantie
Principes actifs de qualité technique et concentrés de fabrication					
21923	Principe actif de qualité technique	BWA Water Additives US LLC	Liquibrom 100	Poudre soluble	Bromure de sodium 97 %
22737	Principe actif de qualité technique	Brome Compounds Ltd	Bromure de sodium technique microbicide	Solide	Bromure de sodium 98 %
24216	Concentré de fabrication	Brome Compounds Ltd	Bromure de sodium MP Microbicide	Pastilles	Bromure de sodium 98 %
24703	Concentré de fabrication	BWA Water Additives US LLC	Liquibrom 4600	Solution	Bromure de sodium 46 %
25331	Principe actif de qualité technique	Albemarle Corporation	Sanibrom 40 Biocide technique	Solution	Bromure de sodium 46 %
25701	Concentré de fabrication	BWA Water Additives US LLC	Liquibrom 4000T Concentré de fabrication	Solution	Bromure de sodium 40 %
26578	Principe actif de qualité technique	Albemarle Corporation	Sanibrom 45 Biocide technique	Solution	Bromure de sodium 45,0 %
28480	Principe actif de qualité technique	Sani-Marc Inc	Cambrex NaBr	Granulés solubles	Bromure de sodium 99,2 %
28824	Concentré de fabrication	Brome Compounds Ltd	Bromure de sodium MP-SP	Poudre soluble	Bromure de sodium 98 %
28825	Principe actif de qualité technique	Brome Compounds Ltd	Bromure de sodium SP microbicide	Poudre soluble	Bromure de sodium 98 %
Produits myxobactéricides à usage commercial					
21318	Produit commercial	GE Water And Process Technologies Canada	Spectrus OX1201	Solution	Bromure de sodium 40 %
21678	Usage commercial	Nalco Canada ULC	Acti-Brom 1338 Améliorant du chlore et agent biodispersant	Solution	Bromure de sodium 42,8 %

Numéro d'homologation	Catégorie de mise en marché	Titulaire	Nom du produit	Type de formulation	Teneur garantie
21922	Usage commercial	BWA Water Additives US LLC	Liquibrom 4000	Solution	Bromure de sodium 40,0 %
22577	Usage commercial	Laboratoires Buckman du Canada ltée.	Busan 1167 Microbicide liquide	Solution	Bromure de sodium 40,0 %
22578	Usage commercial	Laboratoires Buckman du Canada ltée.	Bulab 6040 Microbicide liquide	Solution	Bromure de sodium 40 %
23624	Usage commercial	Solenis Canada ULC	Biosperse XD9400	Solution	Bromure de sodium 40 %
24770	Usage commercial	ICL – IP America Inc	Bromure Plus Microbiocide	Solution	Bromure de sodium 38 %
24911	Usage commercial	Klenzoid Canada Inc.	Klenzoid Bomure de sodium	Solution	Bromure de sodium 40,0 %
25178	Usage commercial	Constant America Inc	Bromocon 40	Solution	Bromure de sodium 40 %
25202	Usage commercial	Solenis Canada ULC	Spectrum XD9400 Agent microbiocide	Solution	Bromure de sodium 40 %
25320	Usage commercial	Laboratoires Buckman du Canada ltée.	Eclipse 632 Microbicide	Solution	Bromure de sodium 40 %
25478	Usage commercial	Nalco Canada ULC	Stabrex ST70	Solution	Hypochlorite de sodium 6,36 % Bromure de sodium 9,23 %
25535	Usage commercial	Nalco Canada ULC	Stabrex ST95	Solution	Hypochlorite de sodium 6,36 % Bromure de sodium 9,23 %
25930	Usage commercial	Occidental Chemical Corporation	Oxychem Towerbrom 90M Comprimés	Comprimé	Trichloro-s-triazinétrione 83 % Bromure de sodium 7 %
26145	Usage commercial	Nalco Canada ULC	Stabrex ST100	Solution	Hypochlorite de sodium 6,36 % Bromure de sodium 9,23 %
26539	Usage commercial	Chemtreat Inc	Chemtreat CL-40	Solution	Bromure de sodium 40,0 %
26557	Usage commercial	Baker Hughes Canada Company	Cl2OUT 1000	Solution	Bromure de sodium 40,0 %

Numéro d'homologation	Catégorie de mise en marché	Titulaire	Nom du produit	Type de formulation	Teneur garantie
26856	Usage commercial	BASF Canada Inc	Basabrom 40	Solution	Bromure de sodium 40 %
26945	Usage commercial	Kemira Chemicals Canada Inc	Fennosan 111-C	Solution	Bromure de sodium 40 %
27275	Usage commercial	Occidental Chemical Corporation	Towerbrom 60M Granules	Granulés	Dichloro-s-triazinétrione de sodium 57 % Bromure de sodium 6,86 %
27275.01	Usage commercial	State Industrial Products	Bio-Bully	Granulés	Dichloro-s-triazinétrione de sodium 57 % Bromure de sodium 6,86 %
27663	Usage commercial	Nalco Canada ULC	Towerbrom 960	Granulés solubles	Dichloro-s-triazinétrione de sodium 57 % Bromure de sodium 6,86 %
27674	Usage commercial	Nalco Canada ULC	Towerbrom 991	Comprimé	Trichloro-s-triazinétrione 83 % Bromure de sodium 6,86 %
27759	Usage commercial	Nalco Canada ULC	Acti-Brom 1318 Améliorant du chlore	Solution	Bromure de sodium 42,8 %
27788	Usage commercial	Guardian Chemicals Inc	Aquaguard 609	Solution	Bromure de sodium 40 %
27796	Usage commercial	Produits Chimiques Magnus Ltée	Magnatrol 47A	Solution	Bromure de sodium 40 %
28357	Usage commercial	Dubois Chemicals Canada Inc	X-Cell 430	Solution	Bromure de sodium 40 %
28729	Usage commercial	Aquarian Chemicals Inc	Aquabrom 4000	Solution	Bromure de sodium 40 %
29141	Usage commercial	Nalco Canada ULC	Stabrex ST70 pour équipement	Solution	Hypochlorite de sodium 6,36 % Bromure de sodium 9,23 %
29408	Usage commercial	Enviro Tech Chemical Services Inc	Brommax 7.1 Agent de contrôle des micro-organismes	Solution	Trichloro-s-triazinétrione 7,45 % Bromure de sodium 10,09 %
29501	Usage commercial	IPAC Chemicals Ltd	Ipacide LWT 629	Solution	Bromure de sodium 40 %
29880	Usage commercial	Chemtreat Inc	CI-4907 Agent de contrôle des micro-organismes	Solution	Trichloro-s-triazinétrione 7,45 % Bromure de sodium 10,09 %

Numéro d'homologation	Catégorie de mise en marché	Titulaire	Nom du produit	Type de formulation	Teneur garantie
29971	Usage commercial	Nalco Canada ULC	Controlbrom CB70	Solution	Bromure de sodium 30 %
30035	Usage commercial	Produits Chimiques Magnus Ltée	Magnatrol 477a	Solution	Trichloro-s-triazinétrione 7,45 % Bromure de sodium 10,09 %
30146	Usage commercial	Chemtreat Inc	Chemtreat Cl-41	Solution	Bromure de sodium 40 %
30291	Usage commercial	NCH Canada Inc	Chem-Aqua 42171	Solution	Trichloro-s-triazinétrione 7,45% Bromure de sodium 10,09 %
30659	Usage commercial	IPAC Chemicals Ltd	Ipacide LWT 639A	Solution	Trichloro-s-triazinétrione 7,45 % Bromure de sodium 10,09 %
31031	Usage commercial	Water Sciences Technologies LLC	K-Brom 40	Solution	Bromure de sodium 38 %
31106	Usage commercial	Québec-O-Chimie Inc	Unica 310	Solution	Trichloro-s-triazinétrione 7,45 % Bromure de sodium 10,09 %
31359	Usage commercial	Centrale thermique BC-Plus	A-210	Solution	Trichloro-s-triazinétrione 7,45 % Bromure de sodium 10,09 %
32155	Usage commercial	U.S. Water Services, Inc	Biotrol 407	Solution	Trichloro-s-triazinétrione 7,45 % Bromure de sodium 10,09 %
32521	Usage commercial	U.S. Water Services, Inc	Biotrol C140	Solution	Bromure de sodium 40 %
Produits assainissants pour piscines/spas à usage domestique					
25299	Usage domestique	KIK Holdco Company Inc	Brominating Concentrate Spaguard	Granulés	Dichloro-s-triazinétrione de sodium 52,7 % Bromure de sodium 14,7 %
26561	Usage domestique	KIK Holdco Company Inc	Concentré de brome Aqua Chem Spa clair et simple	Granulés solubles	Dichloro-s-triazinétrione de sodium 52,7 % Bromure de sodium 14,7 %
26562	Usage domestique	KIK Holdco Company Inc	Omni Brominating Concentrate pour les spas et les cuves thermales	Granulés solubles	Dichloro-s-triazinétrione de sodium 52,7 % Bromure de sodium 14,7 %

Numéro d'homologation	Catégorie de mise en marché	Titulaire	Nom du produit	Type de formulation	Teneur garantie
26563	Usage domestique	KIK Holdco Company Inc	Spa Essentials Assainisseur Brominating Concentrate	Granulés solubles	Dichloro-s-triazinétrione de sodium 52,7 % Bromure de sodium 14,7 %
26579	Usage domestique	Sani-Marc Inc	Easy Brome Assainisseur pour spas	Granulés solubles	Dichloro-s-triazinétrione de sodium 52,7 % Bromure de sodium 14,6 %
27197	Usage domestique	Sani-Marc Inc	Calypso Spa Power Brome # 15	Granulés solubles	Dichloro-s-triazinétrione de sodium 52.7% Bromure de sodium 14,6 %
27308	Usage domestique	Beachcomber Hot Tubs Plus Inc	Bromo Blast	Granulés solubles	Dichloro-s-triazinétrione de sodium 52,7 % Bromure de sodium 14,6 %
27329	Usage domestique	I.P.G/G.P.I Independent Pool Group Inc	Aquapro Spa Easy Brome	Granulés solubles	Dichloro-s-triazinétrione de sodium 52,7 % Bromure de sodium 14,6 %
27589	Usage domestique	Capo Industries Ltd	Spaboss Granules de bromation	Granulés solubles	Dichloro-s-triazinétrione de sodium 52,7 % Bromure de sodium 14,6 %
27589.02	Usage domestique	Aqua Coastal Imports Inc	Aqua Coastal Granules de bromation	Granulés solubles	Dichloro-s-triazinétrione de sodium 52,7 % Bromure de sodium 14,6 %
27589.03	Usage domestique	Alliance Trading Inc	E-Z Clor Bromine Granules	Granulés solubles	Dichloro-s-triazinétrione de sodium 52,7 % Bromure de sodium 14,6 %
27589.04	Usage domestique	Capo Industries Ltd	Granules de bromation Jacuzzi	Granulés solubles	Dichloro-s-triazinétrione de sodium 52,7 % Bromure de sodium 14,6 %
27888	Usage domestique	Sani-Marc Inc	Spa Sani Brom	Granulés solubles	Dichloro-s-triazinétrione de sodium 52,7 % Bromure de sodium 14,6 %
28099	Usage domestique	Capo Industries Ltd	Spachem Granules de bromation	Granulés solubles	Dichloro-s-triazinétrione de sodium 52,7 % Bromure de sodium 14,7 %

Numéro d'homologation	Catégorie de mise en marché	Titulaire	Nom du produit	Type de formulation	Teneur garantie
28100	Usage domestique	Catalina Spas	Catalina Spas Granules de bromation	Granulés solubles	Dichloro-s-triazinétrione de sodium 52,7 % Bromure de sodium 14,7 %
28101	Usage domestique	Arctic Spas	Arctic Pure Peak Boost Brominating Granules	Granulés solubles	Dichloro-s-triazinétrione de sodium 52,7 % Bromure de sodium 14,7 %
28230	Usage domestique	Canadian Tire Corp. Ltd	Aquarius Spa Gran-Brom	Granulés solubles	Dichloro-s-triazinétrione de sodium 52,7 % Bromure de sodium 14,6 %
29102	Usage domestique	Backyard Brands Inc	Dazzle Bromine Granules pour le spa	Granulés	Dichloro-s-triazinétrione de sodium 52,7 % Bromure de sodium 14,6 %
29396	Usage domestique	Lawrason`s Inc	Spa Life EZ Brom	Granulés solubles	Dichloro-s-triazinétrione de sodium 47,5 % Bromure de sodium 14,88 %
29782	Usage domestique	ICL - IP America Inc	Bromicharge	Solide	Bromure de sodium 98 %
29878	Usage domestique	Le Club Piscine Plus Québec	Bromine Gran	Granulés solubles	Dichloro-s-triazinétrione de sodium 52,7 % Bromure de sodium 14,6 %
30023	Usage domestique	Lawrason`s Inc	Clear Spa EZ Brom	Granulés solubles	Dichloro-s-triazinétrione de sodium 47,5 % Bromure de sodium 14,88 %
30289	Usage domestique	Hydropool Inc	EZ Brome +	Granulés solubles	Dichloro-s-triazinétrione de sodium 52,7 % Bromure de sodium 14,6 %
30290	Usage domestique	Mursatt Chemicals Ltd	Brome +	Granulés solubles	Dichloro-s-triazinétrione de sodium 52,7 % Bromure de sodium 14,6 %
30776	Usage domestique	Arch Chemicals Inc	Algicide GLB Green Free	Poudre soluble	Bromure de sodium 98 %

Numéro d'homologation	Catégorie de mise en marché	Titulaire	Nom du produit	Type de formulation	Teneur garantie
30804	Usage domestique	KIK Holdco Company Inc	Soft Soak Clearly Clean For Bromine Spas	Granulés	Dichloro-s-triazinétrione de sodium 52,7 % Bromure de sodium 14,7 %
30986	Usage domestique	Alliance Trading Inc	Brom Granules	Granulés solubles	Dichloro-s-triazinétrione de sodium 52,7 % Bromure de sodium 14,6 %
31109	Usage domestique	KIK Holdco Company Inc	Soft Soak Brominating Granules	Granulés solubles	Dichloro-s-triazinétrione de sodium 52,7 % Bromure de sodium 14,7 %
31691	Usage domestique	Backyard Brands Inc	Mineraluxe Bromine granules pour le spa	Granulés solubles	Dichloro-s-triazinétrione de sodium 52,7 % Bromure de sodium 14,6 %
31880	Usage domestique	Easy 123 Pool Care LLC	Clorox Spa Concentré bromer	Granulés	Dichloro-s-triazinétrione de sodium 52,7 % Bromure de sodium 14,7 %
31956	Usage domestique	Sani-Marc Inc	Halogen	Granulés solubles	Bromure de sodium 99,2 %
32027	Usage domestique	Trevi	Brom-Gen	Granulés solubles	Bromure de sodium 99,2 %
32075	Usage domestique	Central Spa & Pool Supply	Bromine Generator Salt	Granulés solubles	Bromure de sodium 99,2 %
32085	Usage domestique	Le Club Piscine Plus Québec	Éclipse	Granulés solubles	Dichloro-s-triazinétrione de sodium 52,79 % Bromure de sodium 14,6 %
32182	Usage domestique	Sani-Marc Inc	Sel de brome	Granulés solubles	Bromure de sodium 99,2 %
32214	Usage domestique	Capo Industries Ltd	Marquis 1 Step Granules de bromine	Granulés solubles	Dichloro-s-triazinétrione de sodium 52,7 % Bromure de sodium 14,6 %

Numéro d'homologation	Catégorie de mise en marché	Titulaire	Nom du produit	Type de formulation	Teneur garantie
32519	Usage domestique	Sani-Marc Inc	EZ San	Granulés solubles	Dichloro-s-triazinétrione de sodium 52,7 % Bromure de sodium 14,6 %

Ce tableau exclut les produits abandonnés ou pour lesquels il y a une demande d'abandon en cours, ainsi que les assainissants pour spa visés par l'annexe.

Annexe II Profil de toxicité et critères d'effet toxicologique pour l'évaluation des risques pour la santé

Tableau 1 Profil de toxicité du bromure de sodium de qualité technique

Les effets sont réputés ou présumés se produire chez les deux sexes, à moins d'indication contraire, auquel cas, les effets propres à chacun des sexes sont séparés par un point-virgule. Sauf indication contraire, les effets sur le poids des organes correspondent aux effets sur le poids absolu des organes et sur le poids relatif des organes par rapport au poids corporel.

Type d'étude/animal/ numéro de l'ARLA	Résultats de l'étude
Toxicocinétique (Numéros de l'ARLA 1463203, 1460752, 1460766, 2588942, 2588952, 2588957, 2637306, 2637309, 2642095)	
Le profil de toxicité du bromure est généralement similaire entre les espèces. À moins d'indication contraire, les renseignements ci-dessous concernant l'absorption, la distribution, la métabolisation et l'élimination sont réputés ou présumés s'appliquer aux rongeurs, aux lapins, aux chiens et aux humains. **Absorption :** après l'ingestion par voie orale, le bromure est rapidement et complètement absorbé dans le tractus gastrointestinal et fait concurrence au chlorure pour la réabsorption tubulaire. **Distribution/métabolisation :** le bromure ne s'accumule de façon marquée dans aucun organe ou tissu en particulier, et la concentration de bromure dans les tissus est sensiblement la même entre les espèces. Le bromure est distribué de façon analogue au chlorure, et se retrouve presque exclusivement dans le liquide extracellulaire. Chez l'humain, les concentrations de bromure relevées dans le cerveau et le liquide céphalo-rachidien étaient d'environ 30 % de celles relevées dans le sang. Ces concentrations étaient plus élevées dans le cerveau des fœtus. L'administration de bromure entraîne un remplacement du chlorure, et vice versa. La glande thyroïde, où le bromure remplace l'iodure plutôt que le chlorure, est l'exception à la règle. Dans la thyroïde des rats, jusqu'à 40 % de la quantité d'iodure présente dans la thyroïde était remplacée par le bromure. Chez le rat, le ^{82}Br radioactif dans les tissus a atteint son absorption maximale en quelques heures, et le ratio de concentration de ^{82}Br dans les tissus par rapport au sang est demeuré pratiquement constant entre 8 h et 396 h après l'administration par injection sous-cutanée ou dans l'eau potable. Chez le rat, l'estomac était le seul organe où l'absorption de ^{82}Br était plus élevée que dans le sang. La plus forte concentration de bromure radioactif a été observée dans la peau, en raison de sa masse importante. Huit heures après l'injection sous-cutanée de Na^{82}Br chez le rat, environ 32 % de la dose de ^{82}Br appliquée s'était déposée dans les tissus cutanés. Environ 20 % de la radioactivité était dans les organes internes, 12 % était dans le tube digestif et le reste (39 %) était dans la carcasse. Chez les rates gravides exposées au bromure entre le 5^{e} et le 15^{e} jour de gestation, cet ion était transféré aux embryons par le placenta. Chez les mères allaitantes, 40 % de la dose de bromure administrée était transmise aux petits par le lait maternel. La toxicité du bromure dépend de l'état de l'apport en iode; lorsqu'il y a un déficit modéré en iode, le bromure peut nuire à la production des hormones thyroïdiennes. Lorsque la concentration de bromure augmente, la production de thyronines iodées diminue. Dans une étude chez le rat, lorsque la quantité de bromure augmentait, le ratio de concentration [I$^-$]/[Br$^-$] dans la thyroïde était cinq fois plus faible chez les rats qui présentaient un léger déficit en iode que chez les rats dont l'apport en iode était suffisant ou excessif. Lorsque l'apport en iode est suffisant, un ratio de concentration [I$^-$]/[Br$^-$] stable est rapidement établi dans la thyroïde. Après le fractionnement de thyroïdes, le ratio [I$^-$]/[Br$^-$] ne présentait pas de changement significatif dans la fraction soluble à masse moléculaire élevée contenant des résidus tyrosine halogénés liés de façon covalente à la thyronine dans la thyroglobuline, ce qui indique que même une quantité importante de bromure n'a pas remplacé l'iode lié organiquement. Chez le rat, l'absorption d'une quantité élevée de bromure (> 150 mg Br$^-$/j) dans des conditions où l'apport en iode était suffisant (> 25 µg I$^-$/j) a intensifié l'élimination de l'iodure de la thyroïde et de la peau, et entraîné une baisse marquée de l'accumulation d'iodure dans la thyroïde. Lorsque l'apport en iode était insuffisant (< 1 µg I$^-$/j), l'accumulation d'iodure dans la thyroïde des rats était accrue, en raison de la stimulation thyréotrope. Lorsqu'un déficit en iode était combiné à un apport élevé en bromure, le taux d'élimination de l'iodure de la peau et de la thyroïde augmentait. Chez des rates en lactation, un apport élevé en bromure a entraîné une baisse de l'accumulation	

d'iodure dans les glandes mammaires, et fait augmenter l'élimination de l'iodure par voie rénale. **Élimination :** le bromure est principalement excrété dans l'urine à un taux correspondant à 5 % de la dose administrée par 24 h. En général, la demi-vie du bromure est de 3 à 8 jours chez le rat, et de 12 jours chez l'humain. Toutefois, la demi-vie biologique du bromure diminue lorsque du chlorure est administré. De même, une alimentation à faible teneur en sel peut faire augmenter la demi-vie du bromure (jusqu'à 25 jours chez les rats recevant une alimentation sans sel). Dans les tissus de rats, la demi-vie variait entre 94 h dans la thyroïde et 235 h dans le foie. Dans la plupart des tissus examinés, la demi-vie était plus courte que dans le corps entier (198 h). Dans la plupart des tissus des rats, une corrélation significative a été observée entre la concentration de bromure à l'état d'équilibre et la demi-vie correspondante dans le tissu concerné. La demi-vie du bromure dans la thyroïde du rat est plus courte que dans le corps entier, et elle est très similaire à celle de l'iode (108 h) dans la thyroïde. Chez des rats mâles exposés au bromure, le bromure avait une seule demi-vie alors que l'iode était excrété dans deux groupes différents. Le premier groupe avait une demi-vie de 12 h et caractérisait la clairance du corps entier; le deuxième avait une demi-vie de 108 h et tenait compte de la libération d'iode par la glande thyroïde.

Études de toxicité aiguë	
Toxicité aiguë par voie orale Bromure de sodium Rat, Sprague-Dawley Numéro de l'ARLA 1460777	DL_{50} = 4 500/3 900 mg/kg p.c. (mâles/femelles) DL_{50} = 4 200 mg/kg p.c. (combinée) Toxicité faible
Toxicité aiguë par voie orale Bromure de sodium Rat, Sprague-Dawley Numéro de l'ARLA 1460756	DL_{50} > 5 000 mg/kg p.c. Toxicité faible
Toxicité aiguë par voie cutanée Bromure de sodium Lapin, néo-zélandais blanc Numéro de l'ARLA 1163634	DL_{50} > 2 000 mg/kg p.c. Toxicité faible
Toxicité aiguë par voie cutanée Bromure de sodium Lapin, néo-zélandais blanc Numéro de l'ARLA 1460754	DL_{50} > 2 000 mg/kg p.c. Toxicité faible
Irritation cutanée Bromure de sodium Lapin, néo-zélandais blanc Numéros de l'ARLA : 1163636, 1460757	Non irritant
Irritation oculaire Bromure de sodium Lapin, néo-zélandais blanc Numéro de l'ARLA 1163635	Légèrement irritant pour les yeux

Irritation oculaire Bromure de sodium Lapin, néo-zélandais blanc Numéro de l'ARLA 1460758	iMinimalement rritant pour les yeux
Sensibilisation cutanée Test de maximalisation de Magnusson et Kligman Bromure de sodium Cobaye, Hartley/Dunkin Numéro de l'ARLA 1163637	N'est pas un sensibilisant cutané
Toxicité aiguë par voie orale Bromure d'ammonium Rat, Sprague-Dawley Numéro de l'ARLA 665852	DL_{50} = 2 868/2 566 mg/kg p.c. (mâles/femelles) DL_{50} = 2 714 mg/kg p.c. (combinée) Toxicité faible
Toxicité aiguë par voie cutanée Bromure d'ammonium Rat, Sprague-Dawley Numéro de l'ARLA 665853	DL_{50} > 2 000 mg/kg p.c. Toxicité faible
Toxicité aiguë par inhalation Bromure d'ammonium Rat, Sprague-Dawley Numéro de l'ARLA 665854	CL_{50} > 0,10 mg/L Toxicité modérée
Irritation cutanée Bromure d'ammonium Lapin, néo-zélandais blanc Numéro de l'ARLA 665856	Non irritant
Irritation oculaire Bromure d'ammonium Lapin, néo-zélandais blanc Numéro de l'ARLA 665855	Légèrement irritant
Sensibilisation cutanée Test de maximalisation de Magnusson et Kligman Bromure d'ammonium Cobaye Numéro de l'ARLA 665857	N'est pas un sensibilisant cutané

Études de toxicité à court terme	
Toxicité par voie orale, 4 semaines (régime alimentaire) Bromure de sodium Rat, Wistar (femelles seulement) Numéro de l'ARLA 1460784	**Étude complémentaire** **≥ 4 800 ppm NaBr (305 mg Br^-/kg p.c./j) :** ↑ poids relatif du foie **19 200 ppm NaBr (1 473 mg Br^-/kg p.c./j) :** sale/non toilettè, signes d'incoordination motrice des membres postérieurs, ↓ prise de p.c., ↑ poids relatif des reins, ↑ poids relatif du foie Remarque : les hormones thyroïdiennes n'ont pas été évaluées **Limites :** femelles seulement, groupes de petite taille (4/groupe); p.c. et poids absolu des organes non présentés; nombreux paramètres/organes exigés non évalués; glande thyroïde non examinée
Toxicité par voie orale, 4 semaines (régime alimentaire) – Détermination des doses avec alimentation réduite en chlorure Bromure de sodium Rat, Wistar Mentionnée dans l'examen de l'Organisation mondiale de la santé (Numéro de l'ARLA 2637706)	**Étude complémentaire** **≥ 75 ppm NaBr (5,8 mg Br^-/kg p.c./j) :** ↑ poids reins (mâles) **≥ 4 800 ppm NaBr (373 mg Br^-/kg p.c./j) :** mortalité (3 mâles, 2 femelles), ↓ CA et croissance (mâles/femelles) **19 200 ppm NaBr (1 491 mg Br^-/kg p.c./j) :** tous les animaux sont morts Remarque : les hormones thyroïdiennes ne semblent pas avoir été évaluées **Limites :** manque de précisions sur les méthodes utilisées dans l'étude; difficile de dire si la thyroïde a été examinée
Toxicité par voie orale, 28 jours (régime alimentaire) Bromure d'ammonium Rat, Sprague-Dawley Numéro de l'ARLA 665858	**Étude complémentaire** **≥ 100 mg/kg p.c./j :** ↓ poids absolu des testicules **≥ 500 mg/kg p.c./j :** signes cliniques de toxicité, notamment : dandinement, posture voûtée, yeux partiellement fermés, horripilation (mâles/femelles); apathie, ↓ p.c. et prise de p.c. ↓ poids absolu des épididymes, du cœur, des reins, des testicules, des poumons et du foie (probablement consécutive à la ↓ p.c.) (mâles); comportement nerveux/hyperactif/agité (femelles) **1 000 mg/kg p.c./j :** ↓ CA (mâles/femelles); apathie, ↓ p.c. et de la prise de p.c., ↑ poids (absolu et relatif) du foie et des ovaires (femelles) **Limites :** aucun examen histopathologique n'a été effectué

Toxicité par voie orale, 4 semaines (gavage) Éthanolammonium perbromure Rat, Charles River Mentionnée dans l'examen de l'EPA (2005) (Numéro de l'ARLA 2671576)	**Étude complémentaire** **≥ 20 mg/kg p.c./j :** urine pâle, protéinurie (mâles) **200 mg/kg p.c./j :** salivation excessive et respiration bruyante après l'administration de la dose, ↓ CA, ↓ prise de p.c., ↑ Ht, ↑ Hb, ↑ GR, ↑ glucose, observations histopathologiques dans l'estomac (hyperkératose et acanthose avec œdème, inflammation et ulcération de la région kératinisée); ↑ plaquettes, ↑ TGO, ↑ créatinine, ↑ albumine, ↑ protéines totales, ↓ cholestérol (mâles); hypoactivité, taches brunes sur le museau, salivation occasionnelle avant l'administration de la dose, ↓ poids absolu du cerveau (femelles) **<u>Phase de rétablissement de 2 semaines (groupe témoin et groupe ayant reçu la dose élevée)</u>** **200 mg/kg p.c./j :** ↑ plaquettes (mâles/femelles); ↑ prise de p.c. (mâles); ↓ prise de p.c., ↓ poids absolu du cerveau, observations histopathologiques dans l'estomac chez un animal (hyperkératose, inflammation, érosion de la région kératinisée) (femelles)
Toxicité par voie orale, 90 jours (régime alimentaire) Bromure de sodium Rat, Wistar Numéro de l'ARLA 1460785	**Étude complémentaire** **≥ 75 ppm NaBr (5,8 mg Br⁻/kg p.c./j) :** observation histopathologique dans les surrénales (↓ vacuolisation de la zone fasciculée); cette observation était signalée pour toutes les doses dans cette étude, mais dans une publication subséquente elle n'a été relevée qu'à la dose élevée. **≥ 4 800 ppm NaBr (373 mg Br⁻/kg p.c./j) :** ↓ poids relatif de la prostate, ↓ activité sécrétoire de la prostate (mâles); ↑ activation de la thyroïde (indiquée par une ↓ de la taille des follicules) (femelles) **19 200 ppm NaBr (1 491 mg Br⁻/kg p.c./j) :** fourrure sale/non toilettée et ↓ comportement de toilettage, signes d'incoordination motrice des membres postérieurs, ↓ prise de p.c., ↑ neutrophiles, ↑ PAL, ↓ aminopyrine déméthylase, ↑ poids relatif de la thyroïde, involution du thymus (mâles/femelles); ↓ GR, ↓ aniline hydroxylase, ↑ poids relatif des surrénales et de la rate, ↑ kystes hypophysaires, ↑ activation thyroïdienne (↓ taille des follicules), ↓ spermatogenèse (mâles); ↑ CA, ↓ poids relatif du thymus et de l'utérus, ↓ nombre de corps jaunes (femelles) Remarque : hormones thyroïdiennes non évaluées **Limites :** données sur le p.c./et la prise de p.c. présentées seulement sous forme graphique; poids absolu des organes non présenté; (données sur la prise de p.c. présentées dans une publication subséquente, voir numéro de l'ARLA 1460783); aucune donnée sur l'incidence des observations histopathologiques (description seulement); peu de détails au sujet des méthodes utilisées; les résultats de cette étude sont également présentés dans le document correspondant au numéro de l'ARLA 1460783, et il y avait plusieurs différences entre les deux publications quant aux observations relevées et aux doses entraînant un effet, en particulier en ce qui concerne les données d'histopathologie relatives aux glandes surrénales, à la prostate et au thymus.

Toxicité par voie orale, 90 jours (régime alimentaire) avec une alimentation réduite en chlorure Bromure de sodium Rat, Wistar Numéro de l'ARLA 1460783	**Étude complémentaire** **≥ 500 ppm NaBr (39 mg Br^-/kg p.c./j) :** ↑ activation de la thyroïde, observation histopathologique dans les glandes surrénales (↓ vacuolisation de la zone fasciculée), ↓ granules de zymogène dans le pancréas (mâles/femelles) **2 000 ppm NaBr (155 mg Br^-/kg p.c./j) :** mortalité (3 femelles/3 mâles), ↓ comportement de toilettage, incoordination motrice des membres postérieurs, ↓ prise de p.c., ↑ neutrophiles, ↑ leucocytes totaux, hyperémie du cerveau, dégénérescence du myocarde, granulocytes le long des vaisseaux sanguins dans les poumons, ↓ activité sécrétoire des glandes salivaires (mâles/femelles);↑ poids relatif des glandes surrénales, ↑ poids relatif de la thyroïde, ↓ poids relatif des testicules, inhibition de la spermatogenèse (mâles); ↓ poids relatif de l'hypophyse, ↓ poids relatif des ovaires, ↓ nombre de corps jaunes, maturation de l'utérus retardée (femelles) Remarque : hormones thyroïdiennes non évaluées **Limites :** p.c. et poids absolu des organes non présentés; aucune donnée sur l'incidence des observations histopathologiques (description seulement); les effets ne sont pas présentés selon le sexe (présentés dans le tableau pour les deux sexes, mais cela ne peut être confirmé); les données sur le poids relatif des organes (par rapport au poids du cœur) ne sont présentées que pour le groupe témoin et le groupe exposé à la dose élevée, malgré le fait que les auteurs de l'étude ont observé des effets sur le poids de la thyroïde aux doses faibles; cette étude présentait également les résultats d'une autre étude (numéro de l'ARLA 1460785, animaux recevant du NaBr et une alimentation sans déficit en Cl-), et il y avait plusieurs différences entre les deux publications quant aux observations relevées et aux doses entraînant un effet, en particulier en ce qui concerne les données d'histopathologie relatives aux glandes surrénales, à la prostate et au thymus.

Toxicité par voie orale, 90 jours (régime alimentaire) avec évaluation de la neurotoxicité Bromure d'ammonium Rat, Sprague-Dawley Numéros de l'ARLA 665859, 930894, 930896, 1067317	**Toxicité générale** DSENO non établi; DMENO = 100 mg/kg p.c./j **Neurotoxicité** **Étude complémentaire** (Remarque : effets indiquant une neurotoxicité observés à toutes les doses) **Étude principale** **≥ 100 mg/kg p.c./j (82 mg Br^-/kg p.c./j) :** ↓ force de préhension des pattes arrières (mâles/femelles); posture/démarche anormales et boiterie, ↓ poids absolu du cerveau, de la glande thyroïde, des reins, du foie, des testicules et des épididymes, ↑ étalement de la patte à la réception au sol (mâles); signes cliniques (griffes longues), ↓ cholestérol et ↑ phosphate (femelles) **≥ 225 mg/kg p.c./j (184 mg Br^-/kg p.c./j) :** signes cliniques (griffes longues, dandinement, démarche chancelante, apathie, pattes arrières écartées, horripilation [mâles]; boitement, posture/démarche anormales [femelles]), ↓ cholestérol, ↑ phosphate, (GB, neutrophiles, lymphocytes, monocytes et leucocytes, légère ↑ du nombre total d'animaux présentant un gonflement des axones et/ou une formation de chambres de digestion dans les sections nerveuses (mâles/femelles); ↓ p.c. (4 à 8 %, 5 à 17 %), prise de p.c. et CA, ↑ éosinophiles, retard du réflexe de rétraction de la queue, ↓ poids absolu des glandes surrénales, du cœur, des poumons, des glandes salivaires et de la prostate (mâles); ↓ poids de l'utérus (femelles) **500/750 mg/kg p.c./j (408/612 mg Br^-/kg p.c./j; mâles/femelles) :** signes cliniques (↓ activité et posture voûtée, épistaxis [mâles/femelles]; dandinement, démarche chancelante, apathie, pattes arrières écartées [femelles]), ↓ p.c. et prise de p.c., ↓ pH de l'urine, retard du réflexe de rétraction de la queue, étalement de la patte à la réception au sol (mâles/femelles); ↓ poids absolu de l'hypophyse (mâles);↓ poids relatif des glandes surrénales, des reins, du foie et des glandes salivaires (mâles); inflammation pulmonaire, observations histopathologiques isolées dans les glandes surrénales, les testicules, les épididymes et la prostate (mâles); ↓ bilirubine, ↓ poids absolu du cerveau, du cœur, des glandes salivaires, du thymus et de la rate, ↓ poids relatif du thymus, faible inflation des poumons, observations isolées dans la glande de Harder (femelles) **Phase de rétablissement de 4 semaines (groupe témoin et groupe ayant reçu la dose élevée)** **500/750 mg/kg p.c./j (408/612 mg Br^-/kg p.c./j; mâles/femelles) :** signes cliniques (apathie, dandinement, démarche chancelante, activité réduite, écartement des pattes arrières, posture voûtée, épistaxis, griffes longues, taches sur le corps, yeux partiellement fermés, horripilation, respiration lente/irrégulière, posture affaissée), ↓ p.c. et prise de p.c., ↓ GB, lymphocytes, leucocytes, ↓ poids absolu du thymus, ↑ poids absolu des glandes surrénales, ↑ poids relatif des glandes surrénales et de la thyroïde (mâles/femelles); ↓ monocytes, éosinophiles, ↓ poids absolu du cœur, du foie, des glandes salivaires, de la prostate et des testicules, ↓ poids des épididymes, de la prostate et du thymus (mâles); ↓ cholestérol, albumine, rapport A/G et calcium, ↑ globuline, ↑ poids absolu de la thyroïde, ↑ poids des ovaires (femelles) **Limites relatives à l'évaluation de la neurotoxicité :** il manque des tissus nécessaires à la neurohistopathologie; les données fournies pour l'évaluation de l'activité motrice sont inadéquates

Études de toxicité à court terme (études non exigées) – Exploration de la fonction thyroïdienne	
Étude spéciale de toxicité pour la thyroïde par voie orale, 2 semaines (régime alimentaire) Bromure de sodium ou chlorure de sodium Rat, Wistar (mâles seulement) Numéro de l'ARLA 2637313	**Étude complémentaire** **Chlorure :** **667 mg Cl^-/kg p.c./j :** ↑ poids relatif et absolu de la glande thyroïde, ↑ activité NADH-cytochrome c réductase **Bromure :** **1 476 mg Br^-/kg p.c./j :** ↓ p.c., poids de la thyroïde, ↓ T_3, ↑ TSH, ↓ absorption d'iode-125 par la thyroïde, ↓ I-TPO, ↓ gaïacol-TPO, ↑ NADH-cytochrome c réductase Les résultats ci-dessus indiquent que le bromure inhibe l'absorption de l'iodure par la thyroïde, l'oxydation de l'iodure en iode, et par conséquent l'incorporation de l'iode dans les résidus tyrosine et le couplage de résidus tyrosine à la thyronine. Ils semblent également indiquer que le bromure provoque une augmentation de l'activité NADH-cytochrome c réductase (probablement attribuable à une stimulation accrue de la production de TSH). **Limites :** pureté non précisée, une seule dose d'essai.
Étude spéciale de toxicité pour la thyroïde par voie orale, 4 semaines (régime alimentaire) Bromure de sodium Rat, Sprague-Dawley (mâles seulement) Numéro de l'ARLA 2637303	**Étude complémentaire** **≥ 200 ppm (16 mg Br^-/kg p.c./j) :** ↓ poids absolu de la thyroïde **2 000 ppm (155 mg Br^-/kg p.c./j) :** ↓ prise de p.c., ↑ taux de T_4 **Limites :** pureté non précisée; seulement deux doses d'essai et effets observés aux deux doses; aucun examen histopathologique de la thyroïde
Étude spéciale de toxicité pour la thyroïde par voie orale, 4 semaines (régime alimentaire) avec une alimentation réduite en iode Bromure de sodium Rat, Sprague-Dawley Numéro de l'ARLA 2588925	**Étude complémentaire** **≥ 4 000 ppm (155/310 mg Br^-/kg p.c./j) :** ↓ CA, ↑ TSH dans le plasma, ↓ T_4 (libre et total) dans le plasma, ↓ T_3 et T_4 dans la thyroïde **≥ 8 000 ppm (310/621 mg Br^-/kg p.c./j) :** hypoactivité, mortalité **16 000 ppm (621/1 243 mg Br^-/kg p.c./j) :** poils ébouriffés et émaciation, ↓ p.c. (Remarque : le groupe a dû être sacrifié après 3 semaines d'exposition au NaBr) **Limites :** pureté non précisée; doses utilisées élevées et effets observés à toutes les doses d'essai; aucun examen histopathologique de la thyroïde

Étude spéciale de toxicité pour le système endocrinien par voie orale, 4 et 12 semaines (régime alimentaire) Bromure de sodium Rat, Wistar (mâles seulement) Numéro de l'ARLA 1460747	**Étude non exigée** DSENO pour les effets sur la thyroïde = 300 ppm (23 mg Br-/kg p.c./j) **Étude de 4 semaines** **≥ 1 200 ppm NaBr (93 mg Br^-/kg p.c./j) :** ↑ poids relatif de la thyroïde, ↓ T_4 dans le plasma **19 200 ppm NaBr (1 491 mg Br^-/kg p.c./j) :** ↓ p.c., ↓ immunocoloration de la T_4 dans la thyroïde, ↑ TSH dans le plasma, ↑ FSH, ↓ LH, ↑ insuline, ↓ corticostérone, observations histopathologiques dans la thyroïde (↑ nombre de follicules et ↓ taille des follicules; ↑ hauteur de l'épithélium folliculaire, ↓ colloïde) **Étude de 12 semaines** **≥ 1 200 ppm NaBr (93 mg Br^-/kg p.c./j) :** ↑ poids relatif de la thyroïde, ↑ FSH **19 200 ppm NaBr (1 491 mg Br^-/kg p.c./j) :** ↓ p.c., ↓ poids des testicules, ↓ spermatogenèse et ↓ diamètre des tubules, ↑ immunocoloration de la TSH et de l'ACTH dans l'hypophyse, observations histopathologiques dans la thyroïde (↑ nombre de follicules et ↓ taille des follicules; ↑ hauteur de l'épithélium folliculaire, ↓ colloïde), ↓ immunocoloration de la T_4 dans la thyroïde, ↓ T_4 dans le plasma (avec et sans TRH) et ↑ TSH dans le plasma (avec et sans TRH), ↑ FSH (avec et sans TRH), ↓ testostérone (avec et sans TRH), ↓ GH (avec et sans TRH), ↑ insuline (avec et sans TRH), ↓ corticostérone (avec et sans TRH) **Limites :** seules la glande thyroïde, l'hypophyse et les testicules ont été examinés; l'étude portait sur des mâles seulement
Étude spéciale de toxicité pour la thyroïde par voie orale, 2 et 9 semaines (eau potable) Bromure de potassium Rat, Wistar (mâles seulement) Numéro de l'ARLA 1463160	**Étude non exigée** DSENO non établie; effets liés au traitement observés à toutes les doses d'essai. **Expérience de 16 jours** **≥ 10 mg Br^-/L (1 mg Br^-/kg p.c./j) :** changements morphologiques dans la thyroïde (activation de l'épithélium folliculaire, ↑ mitoses dans les cellules folliculaires, ↑ réorganisation microfolliculaire du parenchyme, formation de minuscules follicules, ↑ hauteur des cellules folliculaires par rapport aux lumens réduits), ↓ teneur en colloïde dans la thyroïde, ↓ T_4 dans le plasma, ↓ ratio des concentrations molaires iode/brome dans la thyroïde **Expérience de 66 jours** **≥ 10 mg Br-/L (1 mg Br^-/kg p.c./j) :** changements morphologiques dans la thyroïde (comme ci-dessus), ↓ teneur en colloïde dans la thyroïde, ↓ T_4 et T_3 dans le plasma, ↓ ratio des concentrations molaires iode/brome dans la thyroïde **Limites :** pureté non précisée

Étude spéciale de toxicité pour la thyroïde, 19 semaines, chez le rat (eau potable) Bromure de potassium Rat, Wistar (mâles seulement) Numéro de l'ARLA 2588954	**Étude non exigée** DSENO non établie; effets liés au traitement observés à toutes les doses d'essai. **≥ 100 mg Br^-/L (10 mg Br^-/kg p.c./j) :** changements histopathologiques et morphologiques dans la thyroïde (réorganisation microfolliculaire avec un grand nombre de follicules très petits dépourvus de lumière ou présentant une lumière très mince [en forme de fente], et ↑ hauteur des thyrocytes), changements dans la position et l'ampleur de l'appareil de Golgi, du réticulum endoplasmique rugueux, des lysosomes et des microvillosités dans les thyrocytes, ↓ immunoréactivité de la thyroglobuline, ↓ teneur en colloïde dans la thyroïde, ↓ T_4 dans le plasma, ↓ ratio des concentrations molaires iode/brome dans la thyroïde **Limites :** pureté non précisée, incohérence entre la section des résultats et la section de l'analyse dans le rapport en ce qui concerne les effets sur les taux de T_3 (données non présentées)
Tests fonctionnels thyroïdiens spéciaux – antigène nucléaire de prolifération cellulaire dans les tissus thyroïdiens chez le rat provenant d'études de toxicité par voie orale (eau potable) de 2, 9 et 19 semaines Bromure de potassium Rat, Wistar (mâles seulement) Numéro de l'ARLA 1463129	**Étude complémentaire** **≥ 1 mg Br^-/kg p.c./j :** ↑ activité mitotique de l'épithélium folliculaire (analyses par détection de l'antigène nucléaire de prolifération cellulaire); les indices de prolifération étaient plus élevés chez les animaux exposés au bromure de potassium pendant la plus courte durée (16 jours). **Remarque :** accompagne les études de 2, 9 et 19 semaines ci-dessus (numéros de l'ARLA 1463160 et 2588954)
Tests fonctionnels thyroïdiens spéciaux – examen par microscopie électronique des thyrocytes de rats provenant d'études de toxicité par voie orale (eau potable) de 2, 9 et 19 semaines Bromure de potassium Rat, Wistar (mâles seulement) Numéro de l'ARLA 2588956	**Étude complémentaire** **≥ 1 mg Br^-/kg p.c./j :** hypertrophie et hyperplasie du réticulum endoplasmique, réorganisation microfolliculaire et volume de colloïde réduit. **Remarque :** accompagne les études de 2, 9 et 19 semaines ci-dessus (numéros de l'ARLA 1463160 et 2588954)
Tests fonctionnels thyroïdiens spéciaux – examen par microscopie électronique de la microvascularisation de la thyroïde chez le rat après une exposition de 16 ou 66 jours par voie orale (eau potable) Bromure de potassium Rat, Wistar (femelles seulement) Numéro de l'ARLA 2637283	**Étude complémentaire** **≥ 0,7 mg Br^-/kg p.c./j :** ↑ densité et nombre de mailles dans le réseau capillaire du follicule et aplatissement de la paroi des vaisseaux sanguins périphériques; chez les rats exposés pendant 66 jours, les follicules recevaient moins de sang que chez les rats du groupe témoin

Tests fonctionnels thyroïdiens spéciaux – ratio iode/brome dans la thyroïde de rats après 15 ou 57 jours d'exposition par voie orale (eau potable) Bromure de potassium Rat, Wistar (mâles seulement) Numéro de l'ARLA 2637316	**Étude complémentaire** **≥ 0,7 mg Br^-/kg p.c./j :** ↓ taux d'iode dans les tissus thyroïdiens lorsque la consommation de brome augmente; ↓ ratio iode/brome dans la glande thyroïde après 15 ou 57 jours; il a été noté que le rapport iode/brome dans la thyroïde des rats changeait selon le nombre de sites de liaison halogène et selon l'apport en brome.
Études à court terme – Chien	
Toxicité par voie orale (capsule) – Étude de la prostate Bromure de sodium Chien « bâtard » (mâles) Numéro de l'ARLA 1463183	**Étude complémentaire** **70 mg Br^-/kg p.c./j :** signes cliniques et léthargie; ↓ taux sériques de Cl^- et ↑ taux sériques de Br^-; taux sériques de Cl^- et Br^- combinés équivalents aux taux de Cl^- avant le test, ce qui indique que le Br^- a remplacé une quantité équivalente de Cl^- dans le sérum; tendance similaire observée dans les sécrétions prostatiques de base; après stimulation par la pilocarpine, la concentration de Br^- dans le liquide prostatique était supérieure à celle du Cl^-, dépassant les taux sériques de Br^- **Limites :** une seule dose d'essai
Toxicité par voie orale (capsule), 2 à 20 semaines Bromure de sodium Chien « bâtard » Numéro de l'ARLA 1460769	**Étude complémentaire** **Expérience 1 (140 jours)** **100 mg/kg p.c./j :** augmentation lente/constante du taux de brome dans le sang (environ ≤ 34 mEq/L); aucune mortalité **Expérience 2 (134 jours)** **100 à 400 mg/kg p.c./j (exposition progressive) :** augmentation lente/constante des taux de brome dans le sang (environ ≤ 51 mEq/L); mortalité (jours 82 à 134), signes cliniques, lésions cutanées **Expérience 3 (185 jours)** **200 à 600 mg/kg p.c./j (exposition progressive) :** augmentation lente/constante des taux de brome dans le sang (environ ≤ 60 mEq/L); mortalité (jours 29 à 185), signes cliniques, lésions cutanées **Expérience 4 (42 jours)** **400 mg/kg p.c./j :** augmentation rapide des taux de brome dans le sang (environ ≤ 50 mEq/L); tous les chiens sont morts en dedans de 44 jours (jours 27 à 44), signes cliniques, lésions cutanées **Limites :** aucun groupe témoin, le schéma d'exposition progressif rend difficile la détermination des doses produisant un effet; le nombre de chiens utilisés dans les expériences 1 à 3 n'était pas clairement indiqué; l'incidence des signes cliniques et l'incidence des lésions cutanées n'étaient pas présentées; la confiance à l'égard de l'étude est limitée étant donné que celle-ci date de nombreuses années

Études de toxicité chronique/d'oncogénicité	
Toxicité par voie orale (régime alimentaire), 2 ans Bromure de potassium Rat, Fischer (F344) Numéro de l'ARLA 2588938	**Étude complémentaire** DSENO non établie, effets observés à la seule dose d'essai administrée, 500 ppm (équivalent à 11,1/13,4 mg Br^-/kg p.c./j). **500 ppm (11,1/13,4 mg Br^-/kg p.c./j) :** ↑ CA (au début de l'étude), ↑ p.c. (mâles/femelles); prostatite (20/60 par rapport à 10/60 chez les animaux du groupe témoin) (mâles); ↑ consommation d'eau, ↑ incidence des leucémies à cellules mononucléées (équivoque) (femelles) **Limites :** une seule dose d'essai
Toxicité pour le développement/la reproduction	
Toxicité pour le développement (gavage) Bromure de sodium Rat, CDBR VAF/Plus Numéro de l'ARLA 1167650	**Toxicité maternelle** DSENO = 234 mg Br^-/kg p.c./j **≥ 234 mg Br^-/kg p.c./j :** ↓ prise de p.c. (JG 16 à 20); jugé non nocif à cette dose **780 mg Br^-/kg p.c./j :** un cas de mortalité, ↑ CA (gestation), ↓ prise de p.c. (JG 6 à 12; JG 16 à 20), démarche instable, faiblesse, incoordination, tonus musculaire réduit, alopécie **Toxicité pour le développement** DSENO = 78 mg Br^-/kg p.c./j **≥ 234 mg Br^-/kg p.c./j :** ↑ incidence (à l'échelle des fœtus et des portées) : ossification réduite d'un ou de plusieurs centres crâniens, non-ossification/ossification réduite des sternèbres. **780 mg Br^-/kg p.c./j :** variations (↑ à l'échelle des fœtus et des portées) : ossification irrégulière des centres vertébraux, déformation minime des côtes, 13e côtes courtes/absentes, malformations : urogénitales (rein et/ou uretère absent/petit), cornes utérines absentes/étroites, gonades indéterminées petites, côtes déformées/anormales. **Toxicité pour le développement sans toxicité maternelle**

Toxicité pour le développement (gavage) Bromure d'ammonium Rat, Sprague-Dawley (CD) Numéro de l'ARLA 665862	**Toxicité maternelle** DSENO = 245 mg Br^-/kg p.c./j **820 mg Br^-/kg p.c./j :** signes cliniques à compter du jour suivant la première dose (dandinement, boiterie lorsque manipulé, posture voûtée, apathie, yeux foncés, respiration lente, horripilation, taches, maigreur, incisives inférieures blanches), une mère sacrifiée au JG 10 en raison de signes cliniques graves, une mère présentait un utérus rempli de liquide rouge à la nécropsie, ↓ prise de p.c. aux JG 6 à 12 et aux JG 6 à 20. **Toxicité pour le développement** DSENO non établie **≥ 82 mg Br^-/kg p.c./j :** variations dans les viscères : ↑ incidence des testicules non descendus/déplacés, variations squelettiques : côtes déformées, ossification incomplète des côtes. **≥ 245 mg Br^-/kg p.c./j :** variations squelettiques : taille réduite des 13e vertèbres. **820 mg Br^-/kg p.c./j :** ↓ poids moyen des fœtus, ↑ incidence de fœtus petits. Malformations : rein gauche absent/petit/déplacé, rate aplatie/petite, corne utérine gauche étroite avec extrémité ovarienne aplatie et déplacée de l'ovaire, thyroïde réduite/absente, variations dans les viscères : bassinet du rein dilaté, uretères dilatés, hémorragie touchant les ventricules du cerveau/les tissus environnants, hémorragie sous-cutanée touchant le crâne/le tronc/les pattes, artère ombilicale positionnée à gauche, petite communication interventriculaire, variations squelettiques : scapula courbée, côte cervicale. **Variations sans toxicité maternelle**

Toxicité pour la reproduction sur une génération (régime alimentaire) – étude de détermination des doses Bromure d'ammonium Rat, Sprague-Dawley Numéro de l'ARLA 1093412	**Étude complémentaire (détermination des doses)** Effets sur les parents observés à ≥ 3 200 ppm (226/283 mg Br^-/kg p.c./j) Effets sur les petits observés à ≥ 1 600 ppm (123/144 mg Br^-/kg p.c./j) Effets sur la reproduction observés à ≥ 3 200 ppm (226/283 mg Br^-/kg p.c./j) **Toxicité pour les parents** **≥ 3 200 ppm (226/283 mg Br^-/kg p.c./j) :** taches sur le corps (mâles/femelles); ↓ prise de p.c. globale et ↓ CA moyenne des groupes vers la fin de la période de traitement (mâles); signes cliniques de toxicité, notamment : dandinement (ayant débuté vers la 5e semaine de traitement), horripilation, posture voûtée (femelles) **6 400 ppm (482/585 mg Br^-/kg p.c./j) :** fourrure non toilettée (mâles/femelles); ↓ prise de p.c. (mâles); signes cliniques de toxicité apparaissant pendant les premiers jours de traitement et persistant durant toute la période de traitement (dandinement chez tous les animaux, horripilation, posture voûtée, hyperactivité), ↓ prise de p.c. pendant la gestation chez la seule femelle gravide (femelles) **Toxicité pour les petits** **≥ 1 600 ppm (123/144 mg Br^-/kg p.c./j) :** un petit sacrifié en raison de son état physique (corps froid au toucher, apathie, respiration anormale) au JPN 12 ou avant **≥ 3 200 ppm (226/283 mg Br^-/kg p.c./j) :** ↑ mortalité des petits (dans 3 des 9 portées, tous les petits sont morts avant le JPN 21), ↓ poids moyen des petits et des portées pendant la période de lactation, 3 petits issus de 2 portées ont été sacrifiés en raison de leur état physique (corps froid au toucher, apathie, respiration anormale) au JPN 12 ou avant **6 400 ppm (482/585 mg Br^-/kg p.c./j) :** tous les petits de la seule portée produite sont morts avant le JPN 4 **Toxicité pour la reproduction** **≥ 3 200 ppm (226/283 mg Br^-/kg p.c./j) :** tous les petits d'une portée étaient mort-nés (comparativement à 0 dans le groupe témoin et les groupes exposés à une dose faible) **6 400 ppm (482/585 mg Br^-/kg p.c./j) :** ↓ indice de fertilité (bien que 7/10 femelles aient présenté des signes d'accouplement positifs, seulement 1/10 femelles est devenue gestante, comparativement à 10/10 dans le groupe témoin), tous les petits de la seule portée produite sont morts avant le JPN 4 **Limites :** aucun examen microscopique n'a été effectué

Tests spéciaux de la fonction de reproduction, 3 générations, 2 portées par génération (régime alimentaire) Bromure de sodium Rat (lignée non indiquée) Numéro de l'ARLA 1460782 <u>Transport transplacentaire</u> : Une 3e portée a été utilisée dans la première génération pour explorer le transport transplacentaire du bromure. Après 7 mois d'exposition au bromure de sodium par le régime alimentaire, les taux de bromure dans le plasma et dans les reins des mères ont été comparés à ceux de leur fœtus de 20 jours. <u>Réversibilité des effets</u> : Une portée additionnelle a été produite avec des animaux de la génération parentale exposés à la dose maximale (19 200 ppm) qui ont été nourris avec des aliments traités pendant 7 mois avant d'être soumis au régime témoin pendant les 3 mois précédant l'accouplement, afin d'étudier la réversibilité des effets. <u>Études sur la fertilité</u> : Vu l'absence de fertilité à 19 200 ppm, une expérience croisée a été menée afin de déterminer si l'infertilité était attribuable aux mâles ou aux femelles (des mâles et des femelles non exposés ont été accouplés avec des mâles et des femelles du groupe exposé à une dose de 19 200 ppm).	**Étude complémentaire** Effets sur les hormones thyroïdiennes à une dose ≥ 75 ppm (5,8 mg Br^-/kg p.c./j) Effets généraux sur les parents observés à une dose ≥ 75 ppm (5,8 mg Br^-/kg p.c./j) Effets sur la reproduction/les petits observés à une dose ≥ 4 800 ppm (373 mg Br^-/kg p.c./j) **Toxicité pour les parents** **≥ 75 ppm (5,8 mg Br^-/kg p.c./j) :** ↓ T_3 sérique (mâles F_0), ↓ p.c. chez les mâles F_2 **≥ 1 200 ppm (93 mg Br^-/kg p.c./j) :** ↓ p.c. chez les femelles F_2 adultes, ↓ poids relatif des surrénales chez les femelles F_0 adultes (aucun examen histopathologique ne semble avoir été effectué). **≥ 4 800 ppm (373 mg Br^-/kg p.c./j) :** ↓ T_3 sérique (femelles F_0) **19 200 ppm (1 491 mg Br^-/kg p.c./j) :** ↓ lymphocytes et ↑ granulocytes neutrophiles **Toxicité pour la reproduction** **≥ 4 800 ppm (373 mg Br^-/kg p.c./j) :** ↓ poids relatif de l'utérus chez les femelles F_1 adultes, ↓ indice fertilité chez la génération F_0 **19 200 ppm (1 491 mg Br^-/kg p.c./j) :** aucune femelle n'est devenue gestante **Toxicité pour les petits** **≥ 4 800 ppm (373 mg Br^-/kg p.c./j) :** ↓ viabilité chez les descendants de la F_0, ↓ indice de lactation chez la 1re portée des descendants de la F_0 **Autres études exploratoires** <u>Transport transplacentaire du bromure</u> : l'étude sur le transport transplacentaire du bromure a révélé que les fœtus sont exposés au bromure in utero, étant donné que les concentrations de bromure relevées dans les reins des mères et dans ceux de leurs fœtus étaient similaires. <u>Réversibilité des effets sur la reproduction</u> : lorsqu'ils sont comparés aux résultats de l'étude principale, les résultats obtenus chez les animaux de la génération parentale ayant reçu 19 200 ppm par le régime alimentaire pendant 7 mois, puis soumis au régime contrôle pendant les 3 mois précédant l'accouplement, indiquent une certaine réversibilité des effets. Comparativement à l'infertilité observée dans l'étude principale, l'indice de fertilité était de 62 %, l'indice de viabilité de 61 % et l'indice de lactation de 90 %. <u>Études sur l'infertilité</u> : seulement 20 % des femelles exposées accouplées avec des mâles non exposés sont devenues gestantes, et aucune des femelles non exposées accouplées avec des mâles exposés n'est devenue gestante. Il a donc été conclu que les effets observés étaient attribuables à une infertilité chez les deux sexes. **Effets graves chez les petits à une dose toxique pour les parents** **Limite :** Les méthodes et les détails de l'étude sont vagues, la pureté n'est pas précisée, il manque des données (et aucune donnée individuelle n'est présentée); il manque plusieurs des paramètres requis pour l'étude de toxicité pour la reproduction exigée; aucun examen histopathologique n'a été effectué

Études spéciales sur le transfert par le lait maternel (eau potable) Bromure de sodium Rat, Wistar Numéro de l'ARLA 2637310	**Étude complémentaire** **Expérience 1 (mères exposées pendant la période de lactation seulement) :** **≥ 1 g/L (100 mg Br^-/kg p.c./j) :** ↓ transfert de ^{131}I aux petits, ↓ rétention de ^{131}I chez les mères, ↓ poids des petits **Expérience 2 (mères exposées pendant la période précopulatoire et les périodes d'accouplement, de gestation et de lactation** **≥ 1 g/L (100 mg Br^-/kg p.c./j) :** ↓ transfert de ^{131}I aux petits, ↓ rétention du ^{131}I chez les mères, ↓ poids des petits **Remarque :** on ne sait pas si les résultats présentés ci-dessous proviennent de l'expérience 1 ou de l'expérience 2. **≥ 100 mg Br^-/kg p.c./j :** ↓ taux plasmatique de T_3 et T_4 chez les petits et les mères, ↓ production de lait **Limites :** la pureté n'est pas précisée; certains détails de l'expérience ne sont pas clairs (par exemple on ne sait pas avec certitude si les données relatives à la production de lait et aux taux d'hormones thyroïdiennes proviennent de l'expérience 1 ou de l'expérience 2).
Études spéciales sur le transfert par le lait maternel (eau potable) Bromure de sodium Rat, Wistar Numéro de l'ARLA 1460786	**Étude complémentaire** **Expérience 1 (effets du bromure sur les petits allaités)** **1 g/L (277 mg Br^-/kg p.c./j) :** ↑ équivoque de la mortalité chez les petits (5 % comparativement à 0 dans le groupe témoin; nombre de portées touchées non indiqué) **5 g/L (858 mg Br^-/kg p.c./j) :** ↓ CA, de la consommation d'eau et du p.c. chez les mères, mortalité de 44 % chez les petits, ↓ p.c. des petits (à partir du JPN 4) **Expérience 2 (effets du bromure sur la production de lait)** **5 g/L (858 mg Br^-/kg p.c./j) :** ↓ production de lait et ↓ taux de Cl^- dans le lait **Expérience 3 (transfert du bromure dans le lait maternel)** Le ^{82}Br a été détecté dans le corps des jeunes 3 heures après l'exposition des mères, et les taux ont augmenté pendant le 22 heures suivantes. Bien que la dose reçue par les petits allaités était plus faible que celle reçue par les mères (par exemple au JPN 11, la dose absorbée par les petits était estimée à 26,3 mg/100g p.c., comparativement à 82,2 mg/100g p.c. pour les mères), elle a eu des effets beaucoup plus marqués sur le poids corporel des petits, et a causé des mortalités chez les petits. **Limites :** la pureté n'est pas précisée, la durée de l'exposition n'est pas claire; on ne sait pas si les doses sont indiquées en bromure de sodium ou en Br^- (on suppose qu'il s'agit de Br^-)
Études de génotoxicité – Bromure de sodium	
Test d'Ames Bromure de sodium *Salmonella typhimurium* TA1535, TA1537, TA1538, TA98 Numéro de l'ARLA 1163639	Négatif

Test d'Ames Bromure de sodium *Salmonella typhimurium*, TA1535, TA1537, TA98, TA100 et *Escherichia coli*, WP2*uvrA* Numéro de l'ARLA 2588920	Négatif
Test d'aberrations chromosomiques in vitro Bromure de sodium Lymphocytes humains Numéro de l'ARLA 1163638	**Étude complémentaire** Négatif **Limites :** période d'exposition et nombre de cellules examinées inadéquats
Synthèse non programmée d'ADN (réparation) Bromure de sodium Cellules épithélioïdes HeLa S3 Numéro de l'ARLA 1163640	Négatif
Test de mutation génique sur cellules bactériennes Bromure d'ammonium *Salmonella typhimurium*, souches TA98, TA100, TA1535 et TA1537; *Escherichia coli*, souche WP2 uvrA Numéro de l'ARLA 665849	Négatif
Test de mutation génique sur cellules de mammifères in vitro Bromure d'ammonium Cellules de lymphomes de souris L5178Y (locus TK) Numéro de l'ARLA 665850	Négatif
Test du micronoyau in vivo Bromure d'ammonium Souris, CD-1 (ICR) Numéro de l'ARLA 665851	Négatif

Études de neurotoxicité	
Étude de neurotoxicité à court terme (régime alimentaire) Bromure de sodium Souris, albinos NMRI Numéro de l'ARLA 1460740	**Étude complémentaire** **≥ 400 ppm (47 mg Br^-/kg p.c./j) :** ↓ temps d'évasion (équivoque) **≥ 1 200 ppm (140 mg Br^-/kg p.c./j) :** ↓ temps d'évasion **≥ 3 600 ppm (419 mg Br^-/kg p.c./j) :** ↑ activité motrice et modification du schéma d'activités temporel **10 800 ppm (1 258 mg Br^-/kg p.c./j) :** ↓ p.c., les animaux bougeaient davantage de manière continue (sans période de repos visible), mais la quantité totale de mouvement était moins élevée, ↓ activité sur le tapis roulant **Limites :** données présentées uniquement sous forme graphique
Étude de neurotoxicité pour le développement modifiée (eau potable) Bromure de sodium Rat, Sprague-Dawley Numéro de l'ARLA 1460728	**Étude complémentaire** **2 500 mg/L (équivalent à 97 mg Br^-/kg p.c./j) :** ↓ p.c. (↓ ≤ 15 %; au JPN 19; les écarts par rapport aux témoins se sont accrus à l'âge adulte); ↓ poids du cerveau (↓ 10 %; du JPN 10 à l'âge adulte); ↓ teneur en protéines dans le cerveau (débutant au JPN 19 et persistant pendant le développement); effets sur les glomérules olfactifs, dont un retard initial (environ 2 à 3 jours) dans le déclenchement de l'activité de la phosphatase acide et ↑ taille des profils glomérulaires (↑ 30 %; mesurés par marquage immunohistochimique de la synaptophysine et par une analyse quantitative au microscope); l'augmentation a été observée au JPN 8 et s'est accentuée pendant plus d'un mois après la naissance. Il y a eu trois phases évidentes de retard de développement (JPN 1 à 10, JPN 10 à 40 et JPN 40 à 90), et ce qui a été décrit comme des tentatives de compensation entre ces phases, ce qui démontre que le bromure peut affecter le développement indirectement en agissant sur un mécanisme intervenant dans la régulation du développement postnatal. **Limites :** pureté non précisée; une seule dose d'essai; peu de paramètres évalués
Études spéciales (non exigées) – Exploration des modes d'action associés à la neurotoxicité	
Étude in vitro sur des ganglions sympathiques de grenouille Bromure de sodium Ouaouaron Numéro de l'ARLA 2588939	**Étude complémentaire** **Transmission synaptique (enregistrement extracellulaire) :** le NaBr a provoqué une augmentation légère et immédiate de l'amplitude du potentiel d'action composite postganglionnaire **Membrane cellulaire postganglionnaire (enregistrement intracellulaire) :** L'hyperpolarisation de la membrane cellulaire postganglionnaire s'est produite dans 30 des 31 cellules 1 à 2 minutes après le traitement au NaBr; effets transitoires (durée approximative de 30 minutes); prolongation de la positivité suivant le pic et ↑ dépassements et taux d'élévation du pic **Effets synaptiques excitateurs (enregistrements extracellulaires) :** ↑ négativité suivant le pic; agit en synergie avec l'éthanol pour produire des réponses aux stimuli plus intenses après un seul stimulus préganglionnaire; ces effets n'étaient pas transitoires. Ces résultats semblent indiquer que le bromure, qui fait augmenter rapidement le taux d'élévation dans les potentiels d'action évoqués, pourrait interagir avec les canaux sodiques et accroître la pénétration du sodium dans la membrane active. L'hyperpolarisation pourrait refléter l'inhibition de l'entrée du sodium dans la membrane au repos.

Étude in vitro avec des cellules de neuroblastome murin Bromure de sodium Numéro de l'ARLA 2588946	**Étude complémentaire** **≥ 0,1 mM :** changements dans la quantité, la longueur et la forme des processus cellulaires (détectés par microscopie); changements ultrastructuraux, notamment l'apparition de nombreuses vésicules bordées et de mitochondries dans les varicosités des processus semblables à ceux des axones, ↑ nombre de vésicules à cœur dense et formation de spécialisations par contacts symétriques (détectés par microscopie électronique). Ces résultats indiquent que le bromure de sodium provoque des changements dans les cellules de neuroblastomes murins qui sont similaires à ceux induits par le GABA (comme il a été observé dans d'autres études). Le GABA et le NaBr causent une hyperpolarisation en manipulant les canaux chlorure et diminuent les effets synaptiques des axones préganglionnaires sur les cellules ganglionnaires. Le NaBr provoque des changements morphologiques spécifiques qui peuvent être interprétés comme des étapes de la maturation des éléments présynaptiques et les premiers stades de la synaptogenèse.
Étude in vitro avec des cellules de neuroblastome murin Bromure de sodium Numéro de l'ARLA 2588927	**Étude complémentaire** **≥ 0,1 mM NaBr ou GABA :** ↑ longueur et ramification des processus; ↑ nombre de cellules neuroblastiques Il a été constaté que la longueur des processus, le nombre de ramifications et le nombre de cellules par superficie dépendaient largement de la concentration de NaBr ou de GABA et que les altérations structurales représentaient un type de plasticité neuronale, ce qui peut être lié à des changements fonctionnels dans l'activité des cellules neuroblastiques.
Étude in vivo – effets du bromure de sodium sur les réactions au sevrage de l'éthanol (injection intrapéritonéale) Bromure de sodium Souris, Swiss Webster (mâles seulement) Numéro de l'ARLA 1463186	**Étude complémentaire** **Souris ayant une dépendance à l'éthanol** **≥ 0,2 g/kg p.c. (équivalent à 155 mg Br⁻/kg p.c.) :** le bromure de sodium a causé une diminution liée à la dose des crises convulsives chez les souris en réaction de sevrage; à la dose faible (155 mg Br⁻/kg p.c.) l'effet était transitoire (durée de 7 à 30 h à des doses de 388 à 777 mg Br⁻/kg p.c.); aucune convulsion n'a été observée à la dose maximale d'essai pendant la période d'observation (30 h); la mortalité a augmenté pendant la période de sevrage avec l'administration du NaBr; 1 à 2 animaux sont morts dans chaque groupe de dose (6/30 souris ayant reçu du bromure comparativement à 1/21 souris du groupe témoin). **Souris normale** **≥ 2,0 g Br⁻/kg p.c. (≥ 1 553 mg Br⁻/kg p.c.) :** effets sédatifs; une ataxie a été observée pendant environ 4 h **4,0 g/kg p.c. (3 106 mg Br⁻/kg p.c.) :** perte du réflexe de redressement Ces résultats semblent indiquer que le NaBr peut réprimer les réactions au sevrage de l'éthanol en agissant au niveau de l'ionophore chlorure associé au récepteur GABA.

Étude de micro-infusion – ganglion cervical supérieur (GCS) Bromure de sodium Rat, Sprague-Dawley Numéro de l'ARLA 2588935	**Étude complémentaire** **500 mM NaBr :** changements plastiques dans le ganglion cervical supérieur des rats (détectés par microscopie électronique), similaires à ceux induits par le GABA (comme il a été observé dans d'autres études), notamment la formation d'épaississements de la membrane postsynaptique non-innervés, l'accumulation de microvésicules, et une modification de la forme des dendrites. Cette étude a révélé que des changements plastiques similaires à ceux décrits dans les études antérieures avec le GABA étaient observés dans les dendrites après un traitement au bromure de sodium. L'hypothèse a été avancée que ces changements pourraient découler d'une hyperpolarisation prolongée des cellules ganglionnaires découlant du remplacement du chlorure.
Étude d'implantation de nerfs – GCS (eau potable) Bromure de sodium Rats adultes (lignée et sexe non précisés) Numéro de l'ARLA 2642882	**Étude complémentaire** **Expérience 1 (nerf hypoglosse greffé à la surface du GCS) :** la stimulation du nerf hypoglosse implanté a réussi à évoquer des potentiels d'action seulement chez les animaux ayant reçu du NaBr (2 800 mg/L; équivalent à 217 mg Br^-/kg p.c./j). **Expérience 2 (nerf vague greffé à la surface du GCS) :** des potentiels d'action ganglionnaires n'ont pu être évoqués, après la stimulation du nerf vague, que chez les groupes ayant reçu du NaBr avant l'implantation. Les animaux exposés au NaBr ont reçu 217 mg Br^-/kg p.c./j pendant cinq jours avant l'implantation et de l'eau du robinet par la suite, ou 217 mg Br^-/kg p.c./j pendant les cinq jours précédant l'implantation et tous les jours suivants. Ces potentiels d'actions pouvaient être arrêtés avec de l'hexaméthonium. Ces résultats indiquent que les cellules, dans le GSC, peuvent créer de nouvelles synapses actives avec des nerfs étrangers après l'administration de NaBr, de la même manière qu'avec le GABA.
Perfusion et examens in vitro du GCS Bromure de sodium Rat, Sprague-Dawley Numéro de l'ARLA 2642097	**Étude complémentaire** **Expériences in vitro** **1 mM NaBr :** ↓ libération de [^{3}H]AChE avec ou sans stimulation par K^+; les effets inhibitoires du NaBr sur la libération de [^{3}H]AChE se sont maintenus en présence d'un antagoniste du récepteur $GABA_A$ ou d'un inhibiteur de canaux Cl^-; le NaBr a ↓ davantage la libération de [^{3}H]AChE causée par un agoniste du récepteur $GABA_B$. **Expériences de perfusion** **1 mM NaBr :** ↓ amplitude des potentiels d'action évoqués; ↓ potentiels d'action qui avaient été stimulés davantage par un antagoniste du récepteur $GABA_A$; effet inhibitoire additif sur les potentiels d'action évoqués en traitement combiné avec un agoniste du récepteur $GABA_B$. Les résultats montrent que le NaBr réduit à la fois la libération de l'acétylcholinestérase stimulée par K^+ in vitro et l'amplitude des potentiels évoqués après une perfusion par stimulation nerveuse préganglionnaire dans le GCS de rats. Les résultats in vitro indiquent que le NaBr a un effet général sur les terminaisons axoniques cholinergiques postsynaptiques, puisque la diminution de la libération d'acétylcholinestérase ne pourrait être altérée par des activateurs ou des inhibiteurs du récepteur $GABA_A$ ou $GABA_B$.

Étude de l'activité de l'acétylcholine in vitro et in vivo – GCS Bromure de sodium Rat, Sprague-Dawley Numéro de l'ARLA 2642100	**Étude complémentaire** **Expériences in vitro (0,1 à 50 mM NaBr) :** aucun effet important sur l'activité acétylcholinestérase dans les préparations de GCS. **Expériences in vivo (108 mg Br^-/kg p.c./j) :** ↓ activité acétylcholinestérase; l'activité enzymatique a commencé à diminuer après 2 jours et a atteint son point le plus bas après 5 à 13 jours, avant de remonter lentement au niveau des témoins après environ 30 jours de traitement; changements dans les proportions relatives de trois formes moléculaires d'acétylcholinestérase détectés dans le GCS des rats après 13 jours de traitement, en particulier une ↑ importante de la quantité relative de la forme moléculaire A_{12}. Les résultats semblent indiquer que, vu l'absence d'effets dans les expériences in vitro, le NaBr n'influence pas directement l'activité acétylcholinestérase. À la lumière de ces résultats, l'hypothèse a été émise que les épaississements de la membrane postsynaptique causés par le NaBr, qui présentent une forte densité d'acétylcholinestérase (comme l'ont indiqué des études précédentes), pourraient favoriser l'accumulation de la forme A_{12} d'acétylcholinestérase.
Études in vivo sur la potentialisation synaptique et l'accumulation de calcium dans le GCS (eau potable) Bromure de sodium Rat, Sprague-Dawley Numéro de l'ARLA 2642099	**Étude complémentaire** **Administration de NaBr (109 mg Br^-/kg p.c./j) :** elle a empêché l'augmentation de la réponse ganglionnaire qui a été observée dans le groupe témoin après une stimulation tétanique (c'est-à-dire qu'elle a empêché le développement d'une potentiation post-tétanique) dans le GCS (in situ); elle a empêché l'augmentation de Ca^{2+} observée dans les organelles pré- et post-synaptiques chez le groupe témoin après une stimulation. Ces résultats indiquent que l'administration de NaBr a inhibé le développement de la potentialisation post-tétanique dans le GCS des rats, et que cette inhibition est probablement liée au Ca^{2+} puisque le NaBr a également empêché l'augmentation du nombre d'organelles pré- et post-synaptiques contenant du calcium dans le GCS avec la potentialisation post-tétanique.
Études in vitro du cortex cérébral de rat Bromure de sodium Embryons de rats Wistar Numéro de l'ARLA 2642881	**Complémentaire** Les études sur le potentiel d'inversion ont révélé un ratio de perméabilité relative de Br^- par rapport à Cl^- de 1,51 pour les canaux couplés au récepteur $GABA_A$. **≥ 10 mM Br^- :** courant accru vers l'extérieur activé par le GABA **≥ 20 mM Br^- :** hyperpolarisation accrue induite par le GABA Ces résultats indiquent que le bromure (à des concentrations thérapeutiques de 10 à 20 mM) a potentialisé les courants activés par le GABA et a aussi provoqué l'influx d'une grande quantité d'anions, ce qui a causé une plus forte hyperpolarisation induite par le GABA. Le bromure peut exercer ses effets antiépileptiques par une potentialisation des potentiels postsynaptiques inhibiteurs induits par le GABA
Étude in vitro du cortex cérébral (eau potable) Bromure de sodium Rat adulte (lignée non précisée) Numéro de l'ARLA 2642096	**Complémentaire** **27 mM NaBr (108 mg Br^-/kg p.c./j) ou 27 mM NaCl (48 mg Cl^-/kg p.c./j) :** aucun effet n'a été constaté sur les critères d'effet examinés dans le cortex cérébral, dont la capture de haute affinité du GABA dans les coupes de cortex, le métabolisme du GABA dans les homogénats de cortex, la concentration de GABA dans les tissus et la liaison du GABA dans les fractions particulaires ayant subi un lavage et contenant des membranes de neurones.

Études in vivo des effets sur la neuroplasticité neurale chez des rats nouveau-nés (eau potable) Bromure de sodium Rat Sprague-Dawley Numéro de l'ARLA 2642883	**Complémentaire** **Remarque :** les deux yeux ont été énucléés chez les petits aux jours 1, 15 ou 30 après la naissance, puis à 3 à 4 mois d'âge, le potentiel évoqué induit à la suite d'une stimulation électrique a été enregistré. **2 800 mL NaBr (équivalent à 217 mg Br⁻/kg p.c./j)** **Énucléation au JPN 1:** expansion similaire de la zone somatosensorielle qui a réagi chez les témoins et les animaux ayant reçu du NaBr; aucun effet du traitement par le NaBr observé. **Énucléation au JPN 15 :** aucune modification de la zone somatosensorielle qui a réagi chez les témoins, tandis que le traitement par le NaBr a causé une expansion des zones corticales ayant réagi à la stimulation électrique semblable à celle qui a été observée chez les rats énucléés au JPN 1. **Énucléation au JPN 30 :** aucune modification de la zone somatosensorielle qui a réagi chez les témoins ou chez les rats traités avec du NaBr (résultats non présentés dans l'article) Ces résultats semblent indiquer que la période du développement durant laquelle l'énucléation induit une plasticité du cortex se limite à la première semaine après la naissance chez les animaux non traités. Le traitement par le NaBr peut prolonger ou déplacer la période critique au cours de laquelle on observe une neuroplasticité et où les projections du système somatosensoriel peuvent être modifiées par une désafférentation visuelle, jusqu'à au moins 15 jours après la naissance. **Limitations :** le régime posologique n'est pas clair; il semble que le NaBr a été administré à des mères allaitantes, et que le lait maternel était la source de NaBr des petits jusqu'à ce qu'ils consomment directement de l'eau traitée.

Études in vitro sur les effets sur l'activité épileptique de coupes de cortex de rat Bromure de sodium Rat Wistar Numéro de l'ARLA 2637298	**Complémentaire** Des coupes combinées d'hippocampe et de cortex entorhinal de rat ont été utilisées pour que soient étudiés les effets du NaBr sur différents types de décharges épileptiformes dans deux modèles d'épilepsie (concentration faible de Ca^{2+} et de Mg^{2+}). Les effets sur l'inhibition GABAergique ont été mesurés à l'aide d'un protocole de stimulation avec des paires d'impulsions (dans le stratum pyramidal), et les effets sur les courants postsynaptiques inhibiteurs spontanés ont été mesurés dans des neurones d'hippocampe en culture dans la configuration d'électrophysiologie moléculaire « en cellule entière ». **≥ 3 mM NaBr :** ↓ fréquence des crises dans le cortex entorhinal **≥ 5 mM NaBr :** ↓ fréquence et/ou inhibition des décharges avec une faible concentration de Ca^{2+} et de Mg^{2+} dépendante de la dose **≥ 7 mM NaBr :** inhibition des crises dans le cortex entorhinal **≥ 10 mM NaBr** : ↓ des décharges récurrentes tardives dans le cortex entorhinal **30 mM NaBr :** inhibition ↓ des décharges récurrentes tardives dans le cortex entorhinal Le NaBr n'a pas entraîné de variation du pH extracellulaire. Le NaBr a augmenté l'inhibition induite par les paires d'impulsions dans le stratum pyramidal et a aussi haussé l'amplitude du courant postsynaptique inhibiteur dans les neurones d'hippocampe. Selon ces résultats, le bromure de sodium exerce une activité anticonvulsive à « large spectre » faisant probablement intervenir des effets sur l'excitabilité de la membrane induits par une augmentation de l'inhibition GABAergique, activité qui n'est probablement pas causée par des effets sur le pH extracellulaire.
Études neurologiques in vivo (régime alimentaire) Bromure de potassium Chiens Beagle Numéro de l'ARLA 1460750	**Complémentaire** **30 mg/kg p.c./j (20 mg de Br^-/kg p.c./j) :** aucun effet indésirable neurologique du jour 0 au jour 115; à la suite d'un ajustement posologique visant à augmenter la concentration sérique de bromure à 400 mg/L (jours 115 à 121), deux chiens ont présenté une parésie de l'extrémité caudale et une ataxie (caractérisée par des membres inférieurs écartés et/ou une posture accroupie, une difficulté à se redresser après avoir adopté la position assise, et ↓ des réflexes à moitié debout et des réflexes de fléchissement des membres inférieurs) et deux chiens étaient agités/hyperexcitables; les mesures du potentiel auditif évoqué du tronc cérébral ont révélé une ↑ considérable du temps de latence des ondes I et V (jour 0 à 9) et une ↑ importante du temps de latence entre les pics des ondes I-V (jour 0 à 121); l'examen des données individuelles indique une corrélation entre les déficits neurologiques et les variations de potentiel auditif évoqué du tronc cérébral et/ou de potentiel somatosensoriel évoqué; il n'existe pas de corrélation claire entre les concentrations sériques de bromure et les signes de neurotoxicité dans la plupart des cas. Les observations ci-dessus sur le potentiel auditif évoqué du tronc cérébral laissent croire que la conduction le long des voies sensorielles périphériques et centrales pourrait être retardée lorsque la concentration de bromure dans le sérum et dans le liquide céphalorachidien est élevée. Il est à noter qu'une conduction neurale ralentie pourrait être liée à un effet d'hyperpolarisation du bromure sur le potentiel des membranes de neurone et que les concentrations sériques de bromure pourraient ne pas être des indicateurs fiables d'une toxicité imminente. **Limites :** une seule dose d'essai; pureté non précisée.

Études cliniques menées avec des humains	
Étude menée avec des humains Taux de brome chez des adultes présentant un trouble thyroïdien Numéro de l'ARLA 2588921	**Étude complémentaire** Les taux plasmatiques de brome ont été mesurés chez 799 patients examinés pour des troubles thyroïdiens. Le taux de brome dans le plasma des patients « normaux » avait été établi antérieurement à 4,1 ± 0,9 mg/L (0,051 mmol/L); par conséquent, les taux de brome dépassant 6 mg/L (0,08 mmol/L) ont été considérés comme étant supérieurs à la normale. Parmi les patients examinés pour des troubles thyroïdiens, 22 % présentaient un taux plasmatique de brome supérieur à 6 mg/L (0,08 mmol/L). Le pourcentage de patients présentant des taux élevés de TSH, mais des taux normaux de T_4, était considérablement plus élevé dans le groupe présentant des taux plasmatiques de brome supérieurs à la normale (c'est-à-dire > 6 mg/L = 0,08 mmol/L). De plus, le taux plasmatique moyen de brome chez les patients présentant des taux normaux de TSH et de T_4 était de 13 mg/L (0,16 mmol/L), comparativement aux patients présentant un taux élevé de TSH, mais un taux de T_4 normal.
Étude clinique menée avec des humains (voie orale) Bromure de potassium Patients adultes atteints de la maladie de Basedow Numéro de l'ARLA 2637295	**Étude complémentaire** La maladie de Basedow est une maladie auto-immune de la glande thyroïde caractérisée par une production excessive d'hormones thyroïdiennes, un goitre, une protrusion des globes oculaires et des symptômes d'hyperthyroïdie. Le méthimazole, qui est utilisé pour traiter cette maladie, inhibe la synthèse des hormones thyroïdiennes sans empêcher l'absorption d'iode et n'a aucun effet sur la libération d'hormones thyroïdiennes par la glande thyroïde. **1 g/j (équivalent approximativement à 29 mg Br^-/kg p.c./j) :** un traitement en combinaison avec le méthimazole a fait diminuer les symptômes cliniques d'hyperthyroïdie beaucoup plus rapidement (10 jours plus tôt) que le méthimazole seul; le traitement en combinaison avec le méthimazole a réduit davantage les taux de FT_3 et FT_4 et a fait augmenter davantage les taux de TSH comparativement au méthimazole seul; 28/30 patients présentaient des taux de FT_3 et FT_4 dans le groupe traité avec la combinaison de bromure de potassium et de méthimazole, comparativement à 5/30 patients dans le groupe traité avec le méthimazole seulement.
Études de cas humains - Nouveau-nés/nourrissons (< 1 an) et femmes enceintes	
Numéro de l'ARLA 1460724	Fille de 2 mois : Medecitral (contient du bromure de sodium) pendant 1 mois pour traiter des douleurs abdominales. La dose n'est pas précisée. Le taux sérique de Br^- n'est pas indiqué. Plusieurs plaques végétantes étendues à base érythémateuse (bromides)
Numéro de l'ARLA 1460735	Fille de 7 jours et sa mère : 24 h avant l'accouchement, la mère a ingéré 0,95 L d'un sédatif composé de bromure de sodium, de bromure de potassium et de bromure d'ammonium. La mère avait ingéré des quantités plus faibles de façon régulière pendant ses 39 semaines de grossesse. Taux sériques de bromure : enfant : 365 mg/dL = 45,7 mmol/L; mère : 320 mg/dL = 40,1 mmol/L Symptômes de l'enfant : léthargie, succion faible, absence de mouvements spontanés, pupilles modérément dilatées réagissant très lentement, réponse minime à des stimuli douloureux, faible réflexe de préhension, aucun réflexe tendineux ni réflexe abdominal Symptôme de la mère : délire

Numéro de l'ARLA 1460748	Garçon né prématurément (37 semaines de grossesse) et sa mère : la mère prenait de la dextroamphétamine et de la chlorpromazine. Pendant la semaine précédant l'accouchement, un mélange liquide contenant du bromure [(contenant 72 g de bromure d'ammonium et 72 g de bromure de potassium par pinte (= 0,3 g bromure total/mL)] avait été prescrit. La mère avait ingéré 6 g/j pendant 4 jours jusqu'au jour précédant l'accouchement. Taux sériques de bromure : enfant : 200 mg/dL = 25 mmol/L; mère : 310 mg/dL = 38,8 mmol/L Symptômes de l'enfant : hypotonie, calme, pleurs faibles et aigus, succion faible, réflexe de moro partiel, tonus réduit, absence de réflexes ostéotendineux
Numéro de l'ARLA 1460749	Fille de 4 jours et sa mère : la mère a travaillé dans un laboratoire de photographie pendant toute sa grossesse, jusqu'à cinq semaines avant l'accouchement. Taux de bromure : Enfant : Taux de Br^- dans l'urine : 33 mg/dL = 4,1 mmol/L (jour 11); taux sérique de Br^- : 15 mg/dL = 1,88 mmol/L (jour 18) Mère : Taux sérique de Br^- : 19 mg/dL = 2,38 mmol/L (jour 18) Symptômes de l'enfant : épisode cyanotique soudain, bosses frontales, distance intercanthale interne dans le 97e centile, voûte nasale large, gencives proéminentes, clinodactylie de l'auriculaire, pleurs faibles, succion et préhension faibles, hyporéflexie, hypotonie profonde généralisée
Numéro de l'ARLA 1460763	Fille naissante et sa mère de 27 ans : la mère avait pris du Miles Nervine pendant les 1 à 2 mois précédant l'accouchement [615,4 mg de bromures de sodium, de potassium et d'ammonium (153,7 mg Br^-) par capsule (25 capsules par flacon)]. Trois flacons vides avaient été trouvés chez elle (total de 11,5 g Br^-). Taux sériques de bromure : enfant : 242 mg/dL = 30,3 mmol/L; mère : 295 mg/dL = 36,9 mmol/L Symptômes de l'enfant : hypotonie, éveillé seulement lorsque stimulé vigoureusement. Symptômes de la mère (avant l'accouchement) : céphalées, insomnie, léthargie progressive, hallucinations visuelles, semi-conscience, hyperréflexie, sécrétions excessives, cyanose
Numéro de l'ARLA 1460770	Fille naissante : la source d'exposition, la dose et la durée ne sont pas précisées, il est seulement indiqué que « la mère avait ingéré de grandes quantités de bromure pendant sa grossesse ». Le taux sérique de Br^- n'est pas indiqué. Extrêmement irritable, pleurs aigus, très difficile à nourrir.

Études de cas humains – Enfants (2 à 18 ans)	
Numéro de l'ARLA 1463092	Fille de 17 ans : avait ingéré un médicament contenant du bromure (contenant 80 mg/mL de bromure de sodium, 80 mg/mL de bromure d'ammonium, et 80 mg/mL de bromure de potassium; 60 mg/kg p.c./j) pendant 7 ans, avec un taux de bromure annuel maintenu entre 150 et 200 mg/dL (18,8 à 25 mmol/L). Autres médicaments : phénytoïne (4,5 mg/kg p.c./j) et valproate (31,6 mg/kg p.c./j). Taux sérique de bromure : 390,7 mg/dL = 48,9 mmol/L Détérioration progressive de l'état mental, irritabilité croissante, confusion, anorexie, difficultés d'élocution et voix aiguë, faiblesse générale, tremblements, réflexes hyperactifs.
Numéro de l'ARLA 1460761	Deux garçons, examinés à l'âge d'environ 7 à 8 ans : exposition au bromure in utero (voir ci-dessous l'exposition de la mère, sous le même numéro de l'ARLA). Taux sériques de bromure non indiqués Les garçons se situaient sous le 3e centile pour la taille et le poids. Le plus jeune présentait également une hypoplasie de l'émail, une malocclusion et une maladie cardiaque congénitale (voir ci-dessous les symptômes de la mère, sous le même numéro de l'ARLA).
Études de cas humains – Adultes (19 à 69 ans)	
Numéro de l'ARLA 1463192	Femme de 69 ans : ingestion de codéine, valium et antibiotiques; aucun détail fourni concernant l'exposition au bromure. Taux sérique de bromure : 7 mg/dL = 0,88 mmol/L Bromides : lésions ulcéreuses sur les mains avec hyperplasie épithéliale, nécrose, infiltrat inflammatoire polymorphe et dysplasie pseudocarcinomateuse.
Numéro de l'ARLA 1463192	Homme de 60 ans : prenait de la digitale pour une cardiopathie et un médicament « tonique » (non identifié) pour la tension nerveuse et l'insomnie; aucun détail fourni concernant l'exposition au bromure. Taux sérique de bromure : 12 mg/dL = 1,5 mmol/L Bromides : lésion nécrosée et granulomateuse sur le bras gauche avec épithélium pseudocarcinomateux sur un ulcère nécrosé central.
Numéro de l'ARLA 1463154	Femme de 53 ans : le seul médicament connu est l'aténolol (un bêta-bloquant, sans ion Br^-; 50 mg/j); aucun détail fourni concernant l'exposition au bromure. Taux sérique de bromure : 31 mg/dL = 3,88 mmol/L au moment de l'admission. Après le rétablissement, la concentration sérique de Br^- était 22 mg/dL = 3,13 mmol/L. La patiente présentait de la dépression, de la somnolence, des troubles de la mémoire légers, une dysarthrie, un tremblement des doigts léger, une démarche instable et un signe de Babinski bilatéral. La patiente a été traitée et ces symptômes ont disparu, mais elle a plus tard souffert d'une dysarthrie et d'une ataxie.
Numéro de l'ARLA 1460753	Homme de 23 ans : aucun détail fourni concernant l'exposition au bromure. Taux sérique de bromure : 5,5 mg/dL = 0,689 mmol/L (des barbituriques et des salicylates ont également été détectés dans le sang) État comateux fébrile

Numéro de l'ARLA 1460753	Homme de 42 ans : avait pris des bromures de façon quotidienne dans le passé (Bromo-Seltzer et Alva Tranquil). Durée et dose non précisées. Concentration sérique de bromure : 36,2 mg/dL = 4,53 mmol/L Hallucinations, voix pâteuse, contractions musculaires du visage et des lèvres, délire paranoïde
Numéro de l'ARLA 1460753	Femme de 44 ans : aucun détail fourni concernant l'exposition au bromure. Concentration sérique de bromure : 20 mg/dL = 2,5 mmol/L Comportement agressif, discours incohérent, ataxie
Numéro de l'ARLA 1460775	Femme de 49 ans : la patiente avait pris des préparations homéopathiques (Alveolan, contenant 1,5 g de bromure de potassium et 30 g de bromure de sodium par 100 mL) pendant six semaines. Une ingestion quotidienne de 6 mL correspondait à 1 468 mg par jour, pour une dose totale de 60 g de bromure après six semaines. Taux sérique de bromure : 33 mg/dL = 4,1 mmol/L Fatigue, problèmes d'attention et de concentration, désorientation, difficultés d'élocution, démarche hésitante, dysarthrie, troubles de la mémoire.
Numéro de l'ARLA 1463081	Homme de 49 ans : le patient a déclaré avoir consommé une quantité excessive de sédatifs contenant du bromure au cours des deux semaines précédentes; la dose n'est pas indiquée. Taux sérique de bromure : 123 mg/dL = 15,4 mmol/L Désorientation complète, agitation, confusion générale, accès d'agressivité, encéphalopathie métabolique
Numéro de l'ARLA 1460753	Femme de 64 ans : la patiente prenait un médicament contenant du bromure (Miles Nervine); la dose et la durée ne sont pas précisées. Taux sérique de bromure : 135 mg/dL = 16,9 mmol/L Tremblements et mouvements dystoniques de la langue.
Numéro de l'ARLA 1463085	Femme de 30 ans : avait pris un médicament (pendant plusieurs mois) contenant 200 mg de bromvalerylurea (= 71,6 mg Br^-) par comprimé, et un médicament contre le rhume (trois fois par jour pendant un mois) contenant 20 mg de bromhydrate de dextrométhorphane (= 4,32 mg Br^-) par comprimé. Taux sérique de bromure : 157 mg/dL = 19,7 mmol/L Confusion mentale, léthargie, fièvre, éruption acnéiforme au visage, apparition graduelle d'un trouble de la mémoire, anorexie et somnolence pendant deux semaines.
Numéro de l'ARLA 1463131	Femme de 51 ans : aucun détail n'est fourni concernant l'exposition au bromure. Taux sérique de bromure : 186 mg/dL = 23,3 mmol/L Fatigue excessive, troubles de la mémoire, insomnie, irritabilité, tendance à pleurer facilement, incapacité à prendre du poids

Numéro de l'ARLA 1460761	Femme de 33 ans : ingestion chronique de grandes quantités de « Bromo-Seltzer » (environ 5 ans); la dose n'est pas indiquée. Taux sérique de bromure : 135 mg/dL = 16,9 mmol/L Affaiblissement progressif, anorexie, perte de poids, constipation, difficulté à avaler, bouche sèche, encéphalopathie toxique grave, somnolence chronique, désorientation, hallucinations, grande faiblesse accompagnée de douleurs musculaires, incontinence (voir plus haut les symptômes des enfants sous le même numéro de l'ARLA).
Numéro de l'ARLA 1460776	Femme de 48 ans : surdose; un flacon vide de 400 mL de bromure de sodium à 250 mg/mL (= 194 mg Br^-/mL) a été trouvé par un membre de la famille. Taux sérique de bromure : 170 mg/dL = 21,3 mmol/L (6 jours après l'admission) Altération de l'état mental, pseudohyperchlorémie grave, peu de réactions
Numéro de l'ARLA 1463149	Femme de 40 ans : ingérait quotidiennement un sirop sédatif (contenant 40 g de bromure de sodium [31 g Br^-], 500 mg de phénobarbital sodique, du sirop et de l'extrait de menthe par 300 mL); la durée est inconnue. Taux sérique de bromure : 265 mg/dL = 33,2 mmol/L Désorientation, confusion, agitation, stupeur, réflexes tendineux vifs, troubles de la conscience et manque de coopération
Numéro de l'ARLA 1463205	Femme de 60 ans : prenait un médicament contenant du bromure (au moins 4 cuillerées à thé par jour) depuis au moins 7 ans; la quantité de Br^- n'est pas précisée. Taux sérique de bromure : 356 mg/dL = 44,6 mmol/L Profonde somnolence, comportement bizarre, hallucinations
Numéro de l'ARLA 1460753	Femme de 42 ans : surdose de bromure (avait pris 25 comprimés de Miles Nervine). Taux sérique de bromure : 360 mg/dL = 45,1 mmol/L Irritabilité, tremblements, désorientation, ataxie, hallucinations auditives et visuelles
Numéro de l'ARLA 1460753	Femme de 49 ans : la patiente avait pris un médicament contenant du bromure (Miles Nervine); la dose et la durée ne sont pas précisées. Taux sérique de bromure : 345 mg/dL = 43,2 mmol/L Discours incohérent, hallucinations, ataxie
Numéro de l'ARLA 1460753	Femme de 60 ans : la patiente avait pris un médicament contenant du bromure (Miles Nervine); la dose et la durée ne sont pas précisées. Taux sérique de bromure : 355 mg/dL = 44,4 mmol/L Confusion, désorientation, hallucinations, léthargie, voix pâteuse

Numéro de l'ARLA 1463131	Femme de 59 ans : la patiente avait pris des somnifères (contenant 3,9 g de bromure d'ammonium; 3,2 g Br⁻) pendant de nombreuses années. Taux sérique de bromure : 380 mg/dL = 47,6 mmol/L Constipation, fatigue, confusion, difficultés d'élocution, troubles de la mémoire, somnolence, émaciation, incontinence, langue sèche et chargée, ptose bilatérale, pupilles contractées, faiblesse musculaire extrême, réflexes tendineux réduits
Numéro de l'ARLA 1463131	Homme de 59 ans : le patient avait consommé un mélange bromure-chloral pendant 18 ans; la dose (non précisée) avait été doublée dans la semaine précédant l'admission. Taux sérique de bromure : 202 mg/dL = 25,3 mmol/L Détérioration intellectuelle progressive, traînement du pied gauche, comportement violent et paranoïa précédant un état de semi-coma, dysarthrie, pupilles contractées, réflexes tendineux réduits dans les jambes, fuliginosités buccales, éruption cutanée acnéiforme sur la poitrine, dysphasie, dysarthrie, désorientation, incoordination légère du bras et de la jambe gauches.
Numéro de l'ARLA 1460753	Femme de 41 ans : antécédents d'abus de plusieurs médicaments, dont un contenant du bromure (Miles Nervine); la dose et la durée ne sont pas précisées. Taux sérique de bromure : 514 mg/dL = 64,4 mmol/L Léthargie, désorientation
Numéro de l'ARLA 1460768	Homme de 44 ans : le patient avait pris des médicaments pendant environ un mois, dont un médicament contenant du bromure de sodium (Normgastryl); il prenait jusqu'à 25 comprimés par jour de Normgastryl, à raison de 250 mg bromure de sodium/pilule, soit 6,25 g/j (= 4,86 g Br⁻/j). Taux sérique de bromure : 1 222 mg/dL = 153 mmol/L Confusion, hallucinations, humeur dépressive, douleur épigastrique (ulcère duodénal), coloration bronzée des téguments, éruption céphalique d'acné monomorphique, mauvaise haleine, désorientation.
Numéro de l'ARLA 2642098	Femme de 22 ans : tentative de suicide, la patiente a pris une seule dose contenant approximativement 10 g de bromures de sodium et de bromures de potassium, et 50 mg de chlorhydrate de bipéridène. Le taux sérique de bromure n'est pas indiqué. Coma, absence de réaction à la douleur profonde, réflexes tendineux symétriquement hypoactifs. L'état de conscience s'est lentement amélioré et la patiente était entièrement consciente au jour 10; toutefois, d'autres symptômes sont apparus tels qu'un état d'excitation, des troubles de la mémoire, des hallucinations, une surdité complète et une légère hypertrophie de la thyroïde.
Numéro de l'ARLA 1463130	Observations fondées sur 70 cas examinés. Les taux sériques de bromure ne sont pas indiqués. Les symptômes oculaires comprenaient une perturbation de la perception des couleurs ainsi que de la forme et du contour des objets, une hypersensibilité à la lumière et des hallucinations visuelles.

Études des cas humains – Personnes âgées (≥ 70 ans)	
Numéro de l'ARLA 1463154	Homme de 77 ans : avait ingéré une cuillerée à thé de granules de bromures de potassium au moins une fois par semaine pendant 30 ans; la dose n'est pas indiquée. Taux sérique de bromure : 40 mg/dL = 5 mmol/L Picotements dans les jambes, hallucinations, loquacité et euphorie, légers tremblements des doigts, démarche instable avec les jambes écartées (diagnostic de psychose paranoïde associée au bromisme)
Numéro de l'ARLA 1463131	Femme de 76 ans : la patiente avait pris des médicaments (« mist. gelsem. et hyoscy. co. *B.N.F.* »; 650 mg de bromure par 15 mL) pour une névralgie du trijumeau. Taux sérique de bromure : 285 mg/dL = 35,7 mmol/L Incohérence, incontinence, délire paranoïde
Numéro de l'ARLA 1463075	Femme de 74 ans : la patiente avait pris pendant 4 semaines un sédatif contenant 1 g de bromure de potassium (= 0,67 g Br^-) dans 15 mL; la dose était de 60 mL/j (= 2,68 g Br^-/j). Taux sérique de bromure : 352 mg/dL = 44 mmol/L Confusion, hallucinations auditives et visuelles, perte de la mémoire à court terme, désorientation, problèmes d'attention et de concentration
Numéro de l'ARLA 1463180	Homme de 73 ans : le patient avait pris pendant plus de 10 ans un analgésique contenant 200 mg de bromvalerylurea, 350 mg d'éthoxybenzamide, 200 mg d'acétaminophène et 50 mg de caféine anhydre/g. Dose équivalente à 3 g bromvalerylurea/j (1,07 g Br^-/j) pendant les six mois précédents. Taux sérique de bromure : 101 mg/dL = 12,7 mmol/L Détérioration intellectuelle, troubles de la mémoire à court terme, discours incohérent occasionnel, dysarthrie, dysphagie, perte de poids, faible capacité d'attention, fluctuation du niveau de conscience, ataxie, marche avec les jambes écartées, hallucinations visuelles et auditives, délire de persécution, dysfonctionnement cortical diffus modéré à grave

Tableau 2 Critères d'effet toxicologique à utiliser pour l'évaluation des risques pour la santé liés au bromate

Scénario d'exposition	Étude	Point de départ et critère d'effet	ME cible[1]
Court terme, voie cutanée [2]	Études à court terme de toxicité par l'eau potable et de toxicité pour la reproduction chez le rat	DSENO : 8 mg bromate/kg p.c./j Néphrotoxicité et diminution de la densité du sperme	1 000
Ingestion par voie orale non alimentaire (court terme)	Études à court terme de toxicité par l'eau potable et de toxicité pour la reproduction chez le rat	DSENO : 8 mg bromate/kg p.c./j Néphrotoxicité et diminution de la densité du sperme	1 000
Long terme, voie cutanée[2]	Étude de toxicité chronique par l'eau potable chez le rat	DSENO : 1,1 mg bromate/kg p.c./j Néphrotoxicité	1 000
Ingestion par voie orale non alimentaire (long terme)	Étude de toxicité chronique par l'eau potable chez le rat	DSENO : 1,1 mg bromate/kg p.c./j Néphrotoxicité	1 000
Cancer	Méthode d'extrapolation linéaire aux doses faibles; valeur ERU de 0,115 [mg/kg p.c./j]$^{-1}$ pour les tumeurs testiculaires chez les rats mâles		

[1] ME : marge d'exposition visée aux fins de l'évaluation des risques en milieu professionnel et résidentiel.
[2] La DSENO par voie orale ayant été retenue, un facteur d'absorption cutanée sera utilisé pour l'extrapolation d'une voie d'exposition à l'autre.

Annexe III Évaluation des risques pour l'environnement

Tableau 1 Concentrations prévues dans l'environnement de l'acide hypobromeux (mesuré sous forme de brome) selon la modélisation de niveau Ic effectuée par l'EPA

Catégories d'utilisation	Pire scénario d'exposition envisageable[1]	Scénario d'exposition typique[2]
Transformation des aliments	0,450 mg/L	0,00063 mg/L
Pâtes et papiers	0,450 mg/L	0,0012 mg/L
Élimination des déchets industriels, systèmes de lavage de l'air, systèmes d'égouts	0,450 mg/L	0,00063 mg/L
Tours de refroidissement, condenseurs à évaporation, échangeurs d'air	0,450 mg/L	0,00072 mg/L

[1] Le « pire scénario d'exposition envisageable » est fondé sur le facteur de dilution associé au débit 7Q10 d'un site donné dont 90 % des autres sites similaires présentent un débit plus élevé.
[2] Le scénario d'exposition typique est fondé sur le facteur de dilution associé au débit médian de divers sites de la même industrie.

Tableau 2 Résumé des effets de l'acide hypobromeux (mesuré sous forme de brome) sur les espèces d'eau douce et les espèces marines

Espèce	Substance d'essai[1] (% du principe actif)	Détails de l'étude	Critères d'effet toxicologique (mg/L)	Catégorie de toxicité	Référence (MRID de l'EPA ou numéro de l'ARLA)
Études évaluées par l'EPA; espèces d'eau douce					
Crapet arlequin (*Lepomis macrochirus*)	Chlorure de brome, 100 %	96 h, conditions statiques	CL_{50} = 0,52 mg/L sous forme de brome CSEO = 0,30 mg/L sous forme de brome	Très toxique	406699-03, dans la RED de l'EPA 1993 (ARLA 1460777) ARLA 2700235 ARLA 1170609
Truite arc-en-ciel (*Salmo gairdneri*)	Chlorure de brome, 100 %	96 h, conditions statiques	CL_{50} = 0,31 mg/L sous forme de brome CSEO = 0,10 mg/L sous forme de brome	Très toxique	406699-02, dans la RED de l'EPA 1993 (ARLA 1460777) ARLA 2700235 ARLA 1170610
Invertébrés d'eau douce (*Daphnia magna*)	Chlorure de brome, 99 %	48 h, conditions statiques	CL_{50} = 1,07 mg/L sous forme de brome	Très toxique	406708-16, dans la RED de l'EPA 1993 (ARLA 1460777) ARLA 2700235 ARLA 1170611

Espèce	Substance d'essai[1] (% du principe actif)	Détails de l'étude	Critères d'effet toxicologique (mg/L)	Catégorie de toxicité	Référence (MRID de l'EPA ou numéro de l'ARLA)
Études évaluées par l'EPA; espèces marines					
Méné tête-de-mouton (*Cyprinodon variegatus*)	Bromure de sodium, 46 %	96 h, conditions de renouvellement continu	CL_{50} = 0,19 mg/L sous forme de brome CSEO = 0,11 mg/L sous forme de brome	Très toxique	407010-03, dans la RED de l'EPA 1993 (ARLA 1460777) ARLA 2700235 ARLA 1232624
Mysidacé (*Mysidopsis Bahia*)	Bromure de sodium, 46 %	96 h, conditions de renouvellement continu	CL_{50} = 0,18 mg/L sous forme de brome CSEO < 00,037 mg/L sous forme de brome	Très toxique	407010-01, dans la RED de l'EPA 1993 (ARLA 1460777) ARLA 2700235 ARLA 1170614
Huître (*Crassostrea virginica*)	Bromure de sodium, 46 %	96 h, calcification de la coquille, conditions de renouvellement continu	CE_{50} = 0,47 mg/L sous forme de brome CSEO < 0,068 mg/L sous forme de brome	Très toxique	407010-02, dans la RED de l'EPA 1993 (ARLA 1460777) ARLA 2700235 ARLA 1170613
Autres données provenant de la base de données de l'ARLA					
Poisson d'eau douce : méné jaune	Bromure de sodium	96 h, exposition continue	CL_{50} = 0,29 mg/L sous forme de brome	Très toxique	1463214
Poisson d'eau douce : truite arc-en-ciel	Bromure de sodium	96 h, renouvellement continu	CL_{50} = 0,068 mg/L sous forme de brome	Extrêmement toxique	1463221
Invertébré d'eau douce : *Cloeon* sp.	Non indiqué, bromure de sodium présumé	48 h, renouvellement	CL_{50} = 0,46 mg/L sous forme de brome	Très toxique	1463228
Invertébrés d'eau douce : *Daphnia magna*	Bromure de sodium	48 h, renouvellement continu	CL_{50} = < 0,038 mg/L sous forme de brome	Extrêmement toxique	1463235
Invertébré marin : mysidacé	Bromure de sodium	96 h, renouvellement continu	CL_{50} = 0,092 mg/L sous forme de brome	Extrêmement toxique	1463239
Poisson marin : Menidia beryllina	Bromure de sodium	96 h, renouvellement continu	CL_{50} = 0,065 mg/L sous forme de brome	Extrêmement toxique	1463242

[1] La substance d'essai, dans le système d'essai, est de l'acide hypobromeux produit par du chlorure de brome ou par le bromure de sodium. Les deux sont jugés acceptables comme substances de départ pour produire de l'acide hypobromeux.

Tableau 3 Critères d'effet toxicologique utilisés pour l'évaluation des risques pour les organismes aquatiques liés à l'acide hypobromeux

Organisme	Exposition	Critère d'effet toxicologique	Critère d'effet toxicologique ajusté[1]	Facteur d'incertitude appliqué
Études évaluées par l'EPA				
Invertébré d'eau douce (*Daphnia magna*)	Aiguë	CL_{50} à 48 h = 1,07 mg/L sous forme de brome	CL_{50} à 48 h = 0,535 mg/L sous forme de brome	2
Crapet arlequin (*Lepomis macrochirus*)	Aiguë	CL_{50} à 96 h = 0,52 mg/L sous forme de brome CSEO à 96 h = 0,30 mg/L sous forme de brome	CL_{50} à 96 h = 0,052 mg/L sous forme de brome CSEO à 96 h = 0,30 mg/L sous forme de brome	10
Truite arc-en-ciel (*Salmo gairdneri*)	Aiguë	CL_{50} à 96 h = 0,31 mg/L sous forme de brome CSEO à 96 h = 0,10 mg/L sous forme de brome	CL_{50} à 96 h = 0,031 mg/L sous forme de brome CSEO à 96 h = 0,10 mg/L sous forme de brome	10
Amphibien – Truite arc-en-ciel (*Salmo gairdneri*) utilisée comme substitut	Aiguë	CL_{50} à 96 h = 0,31 mg/L sous forme de brome	CL_{50} à 96 h = 0,031 mg/L sous forme de brome	10
Mysidacé (*Mysidopsis Bahia*)	Aiguë	CL_{50} à 96 h = 0,18 mg/L sous forme de brome CSEO à 96 h = 0,037 mg/L sous forme de brome	CL_{50} à 96 h = 0,09 mg/L sous forme de brome	2
Huître (*Crassostrea virginica*)	Aiguë	CE_{50} à 96 h = 0,47 mg/L sous forme de brome CSEO à 96 h = 0,068 mg/L sous forme de brome	CE_{50} à 96 h = 0,47 mg/L sous forme de brome CSEO à 96 h = 0,068 mg/L sous forme de brome	1
Méné tête-de-mouton (*Cyprinodon variegatus*)	Aiguë	CL_{50} à 96 h = 0,19 mg/L sous forme de brome CSEO = 0,11 mg/L sous forme de brome	CL_{50} à 96 h = 0,019 mg/L sous forme de brome CSEO = 0,11 mg/L sous forme de brome	10
Résumés d'études provenant de la base de données de l'ARLA				
Poisson d'eau douce : méné jaune	Aiguë	CL_{50} à 96 h = 0,29 mg/L sous forme de brome	CL_{50} à 96 h = 0,029 mg/L sous forme de brome	10
Poisson d'eau douce : truite arc-en-ciel	Aiguë	CL_{50} à 96 h = 0,068 mg/L sous forme de brome	CL_{50} à 96 h = 0,0068 mg/L sous forme de brome	10

Invertébré d'eau douce : *Cloeon* sp.	Aiguë	CL_{50} à 48 h = 0,46 mg/L sous forme de brome	CL_{50} à 48 h = 0,23 mg/L sous forme de brome	2
Invertébré d'eau douce : *Daphnia magna*	Aiguë	CL_{50} à 48 h = 0,038 mg/L sous forme de brome	CL_{50} à 48 h = 0,010 mg/L sous forme de brome	2
Invertébré marin : mysidacé	Aiguë	CL_{50} à 96 h = 0,0092 mg/L sous forme de brome	CL_{50} à 96 h = 0,046 mg/L sous forme de brome	2
Poisson marin : menidia beryllina	Aiguë	CL_{50} à 96 h = 0,065 mg/L sous forme de brome	CL_{50} à 96 h = 0,0065 mg/L sous forme de brome	10

[1] Valeur de toxicité ajustée = (critères d'effet toxicologique/facteur d'incertitude)

Tableau 4 Résumé des risques pour les organismes aquatiques

Organisme	Exposition	Valeur de toxicité ajustée (mg/L)	CPE[1] (mg/L)		QR[3]		Niveau préoccupant dépassé?[4]	
			Élevée[2]	Typique	Élevée[2]	Typique	Élevée[2]	Typique
Études évaluées par l'EPA; espèces d'eau douce								
Daphnia magna	Aiguë	0,535	0,45	0,0012	0,8	0,002	Non	Non
Truite arc-en-ciel	Aiguë	0,031	0,45	0,0012	**14,5**	0,04	**Oui**	Non
Crapet arlequin	Aiguë	0,052	0,45	0,0012	**8,7**	0,02	**Oui**	Non
Amphibiens	Aiguë	0,031	0,45	0,0012	**14,5**	0,04	**Oui**	Non
Études évaluées par l'EPA; espèces marines								
Crustacés	Aiguë	0,09	0,45	0,0012	**5**	0,01	**Oui**	Non
Mollusques	Aiguë	0,47	0,45	0,0012	0,96	0,003	Non	Non
Poissons	Aiguë	0,019	0,45	0,0012	**24**	0,06	**Oui**	Non
Résumés d'études provenant de la base de données de l'ARLA								
Poisson d'eau douce : méné jaune	Aiguë	0,029	0,45	0,0012	**16**	0,04	**Oui**	Non
Poisson d'eau douce : truite arc-en-ciel	Aiguë	0,0068	0,45	0,0012	**66**	0,18	**Oui**	Non
Invertébré d'eau douce : *Cloeon* sp.	Aiguë	0,23	0,45	0,0012	**1,9**	0,005	**Oui**	Non
Invertébré d'eau douce : *Daphnia magna*	Aiguë	0,01	0,45	0,0012	**24**	0,06	**Oui**	Non
Invertébré marin : mysidacé	Aiguë	0,046	0,45	0,0012	**9,8**	0,03	**Oui**	Non
Poisson marin : menidia beryllina	Aiguë	0,0065	0,45	0,0012	**69**	0,2	**Oui**	Non

[1] Concentration prévue dans l'environnement

[2] « Exposition élevée » renvoie au « pire scénario envisageable » selon les résultats de la modélisation de niveau Ic réalisée par l'EPA
[3] Quotient de risque (QR) = (CPE/valeur de toxicité)
[4] Niveau préoccupant = 1 pour les organismes aquatiques

Tableau 5 Considérations relatives à la Politique de gestion des substances toxiques – Évaluation en fonction des critères de la voie 1 de cette politique

Critères de la voie 1 de la PGST	Valeur du critère de la voie 1 de la PGST		Critères d'effet relatifs au principe actif	
			Acide hypobromeux	Bromure de sodium
Toxique au sens de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* ou l'équivalent[1]	Oui		Oui	Sans objet
Principalement anthropique[2]	Oui		Oui	Oui
Persistante[3]:	Sol	Demi-vie ≥ 182 jours	Sans objet	Sans objet
	Eau	Demi-vie ≥ 182 jours	Demi-vie, 125 heures	Sans objet
	Sédiments	Demi-vie ≥ 365 jours	Sans objet	Sans objet
	Air	Demi-vie ≥ 2 jours ou signes de transport sur de grandes distances	Sans objet	Sans objet
Bioaccumulable[4]	Log K_{oe} ≥ 5		Valeur non disponible	Sans objet
	Facteur de bioconcentration ≥ 5 000		Valeur non disponible	Sans objet
	Facteur de bioaccumulation ≥ 5 000		Valeur non disponible	Sans objet
Le produit est-il une substance de la voie 1 (répond-il aux quatre critères)?			Non, ne répond pas aux critères de la voie 1 de la PGST.	Non, ne répond pas aux critères de la voie 1 de la PGST.

[1] Aux fins de l'évaluation initiale des pesticides au regard des critères de la PGST, l'ARLA considère que tous les pesticides sont toxiques ou équivalents à toxiques au sens de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement*. S'il y a lieu, l'évaluation des critères de toxicité de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* peut être approfondie (c'est-à-dire si la substance répond à tous les autres critères).
[2] Selon les termes de la PGST, une substance est jugée « principalement anthropique » si, de l'avis des experts, sa concentration dans l'environnement est attribuable en grande partie à l'activité humaine plutôt qu'à des sources ou à des rejets naturels.
[3] Si un pesticide et/ou un ou plusieurs de ses produits de transformation répondent à un critère de la persistance dans un milieu donné (sol, eau, sédiments ou air), alors l'ARLA estime que ces substances satisfont à ce critère.
[4] L'ARLA préfère les données obtenues sur le terrain (par exemple, facteur de bioaccumulation) à celles obtenues en laboratoire (par exemple, facteur de bioconcentration), qui sont elles-mêmes préférées aux propriétés chimiques (par exemple, log K_{oe}).

Annexe IV Modifications proposées aux étiquettes des produits contenant du bromure de sodium

Les modifications aux étiquettes présentées ci-après ne comprennent pas toutes les exigences en matière d'étiquetage des préparations commerciales individuelles, comme les mises en garde et les énoncés se rapportant aux premiers soins, à l'élimination et à l'équipement de protection supplémentaire. Les renseignements qui figurent sur l'étiquette des produits actuellement homologués ne doivent pas être enlevés, à moins qu'ils ne contredisent les modifications ci-dessous.

1. **Modifications à apporter sur l'étiquette des principes actifs de qualité technique et des préparations commerciales qui sont du bromure de sodium de qualité technique réemballé :**

   Pour la protection de la santé humaine :
   - Ajout des mots-indicateurs « AVERTISSEMENT : POISON » dans l'aire d'affichage principale.
   - Ajout de l'énoncé « Peut être mortel en cas d'inhalation. NE PAS inhaler les poussières » sous la rubrique MISE EN GARDE.

2. **Modifications à apporter sur l'étiquette des produits à usage industriel contenant du bromure de sodium :**

   Pour la protection de la santé humaine :

   « Toute personne qui manipule le concentré ou qui entre en contact avec des liquides traités issus de procédés industriels doit porter un dispositif de protection oculaire, une combinaison résistant aux produits chimiques par-dessus un vêtement à manches longues, un pantalon long, des gants résistant aux produits chimiques, et des chaussures. »

   « Utiliser seulement avec des systèmes de chargement et de transfert fermés. »

   Pour la protection de l'environnement :

   « Toxique pour les organismes aquatiques. »

   « NE PAS jeter les effluents contenant ce produit ou le biocide produit dans les égouts, les lacs, les cours d'eau, les étangs, les estuaires, les océans ou tout autre plan d'eau, à moins qu'ils n'aient été détoxifiés par des moyens appropriés. »

3. **Modifications à apporter sur l'étiquette des dispositifs de production de chlore par électrolyse dans les piscines ou les spas :**

   Pour la protection de la santé humaine :

   « Ne pas utiliser cet appareil avec des produits contenant du bromure. »

4. **Modifications à apporter sur l'étiquette des produits contenant du bromure de sodium qui sont utilisés dans les piscines et les spas :**

   Pour la protection de la santé humaine :

   « Ne pas utiliser ce produit avec un électrolyseur (par exemple un générateur de chlore) »

   « Ne pas utiliser ce produit en combinaison avec une ozonation ».

   « Ne pas utiliser ce produit en combinaison avec une désinfection par rayonnement ultraviolet (UV). »

Références

A. Renseignements pris en compte dans l'évaluation des propriétés chimiques

A.1 Liste des études et des renseignements présentés par le titulaire

Numéro de document de l'ARLA	Référence
1858144	SBR-GRC-1 Product Identity, Manufacturing Methods, Specifications, Quality Control, Chemical and Physical properties, DACO: 2.99
1261469	Cambrian Chemicals Inc. Cambrex NaBr Manufacturing Summary, DACO: 2.11.1
1261470	Cambrian Chemicals Inc. Cambrex NaBr Description of Starting Material, DACO: 2.11.2
1261474	Cambrian Chemicals Inc. Cambrex NaBr Summary of Batch Data, Certificate of Analysis, DACO: 2.13.3
1261475	Cambrian Chemicals Inc. Cambrex NaBr Chemical and Physical Properties and Waiver for UV/Visible Absorption Spectra, DACO: 2.14.1, 2.14.10, 2.14.11, 2.14.12, 2.14.13, 2.14.14, 2.14.2, 2.14.3, 2.14.4, 2.14.5, 2.14.6, 2.14.7, 2.14.8, 2.14.9
2490092	Final Report for the Chemical Characterization Analytical of Albemarle Corporations Sanibrom 40 (Lot# 9667-85-1, 9667-85-2, 9667-85-3, 9667-85-4, and 9667-85-5) and Sanibrom 45 (Lot# 9661-86-l, 9667-86-2, 9667-86-3, 9667-86-4, and 9667-86-5) Biocides, DACO: 2.13.3
2490093	Sanibrom 40 Raw Data for Final Report for the Chemical Characterization Analytical of Albemarle Corporations Sanibrom 40 (Lot# 9667-85-1, 9667-85-2, 9667-85-3, 9667-85-4, and 9667-85-5) and Sanibrom 45 (Lot# 9661-86-l, 9667-86-2, 9667-86-3, 9667-86-4, and 9667-86-5) Biocides, DACO: 2.13.3
2514895	Restatement of [Removed CBI] Data for Lots of Albemarle Corporations Sanibrom 40 (LOT# 9667-85-1, 9667-85-2, 9667-85-3, 9667-85-4, and 9667-85-5) and Sanibrom 45 (LOT# 9667-86-r, 9667-86-2, 9667-86-3, 9667-86-4, and 9667-86-5) Biocides, DACO: 2.13.1, 2.13.3
2514896	Manufacturing Date Information of Albemarle Corporations Sanibrom 40 (LOT# 9667-85-1, 9667-85-2, 9667-85-3, 9667-85-4, and 9667-85-5) and Sanibrom 45 (LOT# 9667-86-1, 9667-86-2, 9667-86-3, 9667-86-4, and 9667-86-5) Biocides, DACO: 2.13.3

B. Renseignements pris en compte dans l'évaluation toxicologique

B.1 Liste des études et des renseignements présentés par le titulaire

Numéro de document de l'ARLA	Référence
2588921	Allain P, Berre S, Krari N, Laine P, Barbot N, Rohmer V, Bigorgne J-C, 1993, Bromine and Thyroid Hormone Activity, J. Clin. Pathol. 46:456-458, DACO: 4.5.8
1463202, 2588923	Babicky A, Pavelka S and Vobecky M, 2005, Biological Half-lives of Bromide and Sodium in the Rat are Connected and Dependent on the Physiological State, Biological Trace Element Research 103:49-58, DACO: 12.5.6, 4.5.8
1463154	Battin DGJ and Varkey TA, 1982, Neuropsychiatric manifestations of bromide ingestion, Postgraduate Medical Journal 58:523-524,DACO: 12.5.4
1460724	Bel S, Bartralot R, Garcia D, Aparicio G, and Castells A, 2001, Vegetant Bromoderma in an Infant, Pediatr. Dermatol. 18:336-338, DACO: 0.8.24
1463149	Bernaert P, Vogelaers D, Verstraete A and Lameire N, 1994, Hyperchloremia and a Negative Anion Gap in a Stuporous Woman, Acta. Clinica. Belgica. 49:36-41, DACO: 12.5.4
1463205	Blumberg A and Nelp WB, 1966, Total body bromide excretion in a case of prolonged bromide intoxication, Helvetica Medica Acta 4:330-333, DACO: 12.5.6
1463110	Boothe DM, George KL and Couch P, 2002, Disposition and clinical use of bromide in cats, Journal of the American Veterinary Medical Association, 221(8):1131-1135, DACO: 12.5.4
2588925	Buchberger W, Holler W, and Winsauer K, 1990, Effects of Sodium Bromide on the Biosynthesis of Thyroid Hormones and Brominated/Iodinated Thyronines, J. Trace Elem. Electrolytes Health Dis. 4:25-30, DACO: 4.5.8
1460728	Disse M, Joo F, Schultz H, and Wolff JR, 1996, Prenatal Exposure to Sodium Bromide Affects the Postnatal Growth and Brain Development, J. Brain Res. 37(1):127-134, DACO: 0.8.24
2588927	Eins S, Spoerri PE and Heyder E, 1983, GABA or sodium-bromide-induced plasticity of neurites of mouse neuroblastoma cells in culture, Cell Tissue Res. 229:457-460, DACO: 4.5.8
1460730	European Agency for the Evaluation of Medicinal Products Committee for Veterinary Medicinal Products, 1997, Summary Report: Bromide, Sodium Salt, DACO: 12.5

Numéro de document de l'ARLA	Référence
1460735	Finken RL and Robertson WO, 1963, Transplacental Bromism, Am. J. Dis. Children, 106:224–226, DACO: 0.8.24
2588931	Gamble JL, Robertson JS, Hannigan CA, Foster AG and Farr LE, 1953, Chloride, bromide, sodium and sucrose spaces in man, J. Clin. Invest. 32:483, DACO: 4.5.8
1463186	Goldstein DB, 1979, Sodium Bromide and Sodium Valproate: Effective Suppressants of Ethanol Withdrawal Reactions in Mice, J. Pharmacol. Exp. Ther. 208:223-227, DACO: 12.5.4
1460737	Goodman and Gilman, 1970, Pharmacological Basis of Therapeutics, Hypnotics & Sedatives, Ch. 10, DACO: 0.8.24
1460740	Hansen K and Hubner H, 1983, Effects of Bromide on Behaviour of Mice, Food Chem. Toxicol. 21:405-408, DACO: 0.8.24
1463192	Hubler WR, 1978, The bizarre halogen eruption, Texas Medicine, 74:71-74, DACO: 12.5.4
1463184	Hubner K, Christophers E and Helmer R, 1976, Skin Bromide Content and Bromide Excretion in Bromoderma Tuberosum, Arch. Derm. Res. 257:109-112, DACO: 12.5.4
1463085	Hung Y-M, 2003, Bromide intoxication by the combination of bromide-containing over-the-counter drug and dextromethorphan hydrobromide, Human & Experimental Toxicology, 22:459-461, DACO: 12.5.4
1463092, 1460744	James LP, Farrar HC, Griebel ML and Bates SR, 1997, Bromism: Intoxication from a rare anticonvulsant therapy, Pediatric Emergency Care, 13(4):268-270, DACO: 12.5.4., 0.8.24
1463081	Jinkins JR and Chaleby K, 1987, Acute toxic encephalopathy secondary to bromide sedative ingestion, Neuroradiology, 29:212, DACO: 12.5.4
2588935	Joo F, Dames W and Wolff JR, 1980, Effect of Prolonged Sodium Bromide Administration on the Fine Structure of Dendrites in the Superior Cervical Ganglion of Adult Rat, Progr. Brain Res. 51:109-115, DACO: 4.4.1
1460745	Joyce DA, Matz LR and Saker BM, 1985, Renal Failure and Upper Urinary Tract Obstruction after Retrograde, Hum. Toxicol 4:481-490, DACO: 0.8.24
1463199	Kan K, Satowa S, Takeuchi I, Saruta T and Kano S, 1986, Unusual apparent hyperchloremia induced by long-term abuse of bromide-containing drugs, Therapy and Toxicology, 24(8): 399-402, DACO: 12.5.4
1463130	Levin M, 1960, Eye Disturbances in Bromide Intoxication, American Journal of Ophthalmology, 50:478-483, DACO: 12.5.4

Numéro de document de l'ARLA	Référence
1460747	Loeber JG, Franken MAM & van Leeuwen FXR, 1983, Effect of Sodium Bromide on Endocrine Parameters in the Rat, Food Chem. Toxicol. 21:391-404, DACO: 0.8.24
2588937	Mack JF and Shipley RA, 1952, Comparative Uptake of ^{82}Br by the Hypophysis and Other Tissues, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 80:18, DACO: 4.4.5
1460748	Mangurten HH and Ban R, 1974, Neonatal Hypotonia Secondary to Transplacental Bromism, J. Pediatr. 85:426-428, DACO: 0.8.24
1460749	Mangurten HH and Kaye CI, 1982, Neonatal Bromism Secondary to Maternal Exposure in a Photographic Laboratory, J. Pediatr. 100:596-598, DACO: 0.8.24
1460750	March MF, Podell M, and Sams RA, 2002, Pharmacokinetics and Toxicity of Bromide Following High-dose Oral Potassium Bromide Admin., J. Vet. Pharmacol. Therap., 25:425-432, DACO: 0.8.24
1460752	Mason MF, 1936, Halide Distribution of Body Fluids in Chronic Bromide Intoxication, J. Biol. Chem. 113:61, DACO: 0.8.24
1460753	McDanal CE, Owens D and Bolman WM, 1974, Bromide Abuse: A Continuing Problem, Am. J. Psych. 131:8, DACO: 0.8.24
1463088	Miller ME and Kornhauser DM, 1986, Bromide Pharmacokinetics in Cystic Fibrosis, Archives of pediatrics & adolescent medicine, 148(3): 266-271, DACO: 12.5.4
2588938	Mitsumori K, Maita K, Kosaka T, Miyaoka T and Shirasu Y, 1990, Two-year oral chronic toxicity and carcinogenicity study in rats of diets fumigated with methyl bromide, Food Chem. Toxicol. 28: 109-119, DACO: 4.4.1
2588939	Montoya, GA and Riker WK, 1982, A study of the Actions on Frog Sympathetic Ganglion, Neuropharmacol. 21:581-585, DACO: 4.4.5
1463131	Nuki G, Richardson P, Goggin MJ and Bayliss RIS, 1966, Four Cases of Bromism, British Medical Journal, 2:390-391, DACO: 12.5.4
1460759	Oglesby MW, Rosenberg J, and Winter JC, 1973, Behavioral and Biochemical Effects of Chronic Administration of Bromide in the Rat, Psychopharmacologia (Berl.) 32:85-92, DACO: 0.8.24
1460760, 1463083	Olszowy HA, Rossiter J, Hegarty J, Geoghegan P, and Haswell-Elkins M, 1998, Background Levels of Bromide in Human Blood, Journal of Analytical Toxicology, 22:225-230, DACO: 0.8.24
1460761	Opitz JM, Grosse FR, and Haneberg B, 1972, Congenital Effects of Bromism?, Lancet 1:91-2, DACO: 0.8.24

Numéro de document de l'ARLA	Référence
1463203	Pavelka S, 2004, Metabolism of Bromide and Its Interference with the Metabolism of Iodine, Physiological Research, 53(Suppl 1), S81-S90, DACO: 12.5.6
2588941	Pavelka S, Babický A and Vobecký M, 2005, Biological half-life of bromide in the rat depends primarily on the magnitude of sodium intake. Physiol. Res. 54:639-644, DACO: 4.4.1
2588942	Pavelka S, Babický A, Vobecký M, Lener J and Švandová E, 2000, Bromide Kinetics and Distribution in the Rat. I: Biokinetics of ^{82}Br-Bromide, Biol. Trace Elem. Res 76:57-66, DACO: 4.4.1
1460763	Pleasure JR, and Blackburn mg, 1975, Neonatal Bromide Intoxication: Prenatal Ingestion of a Large Quantity of Bromides, Pediatrics, 55:503, DACO: 0.8.24
2588943	Pollay M, 1967, The Processes Affecting the Distribution of Bromide in Blood, Brain and Cerebrospinal Fluid, Exp. Neurol. 17:74-85, DACO: 4.5.14
1460765, 1463150	Poulsen E, 1983, International Symposium of Residues and Toxicity of Bromide: Summary and Conclusions, Fd Chem. Toxic., 21(4):421-422, DACO: 0.8.24, 12.5.4
1463157	Rauws AG, 1983, Pharmacokinetics of Bromide Ion - an Overview, Fd Chem. Toxic., 21(4):379-382, DACO: 12.5.4
1460766	Rauws AG and van Logten MJ, 1975, The Influence of Dietary Chloride on Bromide Excretion in the Rat, Toxicology 3:29-32, DACO: 0.8.24
1463181	Ritschel WA and Vachharajani NN, 1992, Review of Electrolyte Pharmacokinetics, Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol., 14(4):241-254, DACO: 12.5.4
1460768	Robe PA, Sadzot B and Frank G, 2004, Sodium Bromide Encephalopathy with Decreased Serum Cl^- Level and Increased Anion Gap, Eur. Neurol. 51:246-247, DACO: 0.8.24
1460769	Rosenblum I, 1958, Bromide Intoxication I. Production of experimental intoxication in dogs. J. Pharmacol. Exp. Therap. 122:379-385, DACO: 0.8.24
1460770	Rossiter ERJ and Rendle-Short TJ, 1972, Congenital Effects of Bromism?, Lancet 2:705, DACO: 0.8.24
1463183	Smith ER and Illevski V, 1986, Secretion of Bromide by the Canine Prostate, The Prostate, 6:155-162, DACO: 12.5.4
1463195	Smith PK, Eisenman AJ and Winkler AW, 1941, The permeability of human erythrocytes to radioactive chloride, and to bromide and iodide, The Journal of Biological Chemistry, 555-561, DACO: 12.5.4

Numéro de document de l'ARLA	Référence
1463111	Soremark R, 1960, Distribution and kinetics of bromide ions in the mammalian body, DACO: 12.5.4
1463128	Soremark R, 1960, Excretion of Bromide Ions by Human Urine, Acta physiol. scand. 50:306-310, DACO: 12.5.4
2588946	Spoerri PE and Wolff JR, 1982, Morphological changes induced by sodium bromide in murine neuroblastoma cells in vitro, Cell Tissue Res. 222:379-388, DACO: 4.5.8
1463200	Trepanier LA, 1995, Use of bromide as an anticonvulsant for dogs with epilepsy, Topics in Drug Therapy, JAVMA, 207(2):163-166, DACO: 12.5.4
1463123	Trepanier LA and Babish JG, 1995, Effect of dietary chloride content on the elimination of bromide by dogs, Research in Veterinary Science, 58:252-255, DACO: 12.5.4
2588947	Trepanier LA and Babish JG, 1995, Pharmacokinetic properties of bromide in dogs after the intravenous and oral administration of single doses, Res. Vet. Sci. 58:248-251, DACO: 4.4.5
1460776	Tsutaoka BT, Anderson IB, Luu L, Arora A and Olsen KR, 2004, Severe Pseudohypochloremia from an Intentional Ingestion of Sodium Bromide, J. Toxicol. Clin. Toxicol. 42: 549, DACO: 0.8.24
2588952	Ullberg A, Appelgren L-E, Clemedson C-J, Ericsson Y, Ewaldsson B, Sörbo B and Söremark R, 1964, A comparison of the distribution of some halide ions in the body. Biochem. Pharmacol. 13:407-412, DACO: 4.4.5
1460777	USEPA, 1993, Reregistration eligibility Decision, Inorganic Halides, DACO: 12.5
1463196, 1460781, 2588953	Van Leeuwen FXR and Sangster B, 1987, The toxicology of bromide ion, Critical Reviews in Toxicology, 18(3):189-213, DACO: 12.5.4, 0.8.24, 4.4.5
1460782	Van Leeuwen FXR, Den Tonkelaar EM and Van Logten MJ, 1983, Toxicity of Sodium Bromide in Rats, Fd. Chem. Toxicol. 21:383-389, DACO: 0.8.24
1460783	Van Logten MJ, Rauws AG, Kroes R, Den Tonkelaar EM and van Esch GJ, 1976, Semichronic Toxicity Studies of Sodium Bromide in Rats on a Normal Diet and a Low Chloride Diet, Med. Fac. Landbouww. Rijksuniv. Gent. 41(2):1499 -1507, DACO: 0.8.24
1460784	Van Logten MJ, Wolthius M, Rauws AG and Kroes R, 1973, Short-Term Toxicity Study of Sodium Bromide in Rats, Toxicology, 1:321-327, DACO: 0.8.24

Numéro de document de l'ARLA	Référence
1460785	Van Logten MJ, Wolthius M, Rauws AG, Kroes R, Den Tonkelaar EM, Berkvens H, and van Esch GJ, 1974, Semichronic Toxicity Study of Sodium Bromide in Rats, Toxicology 2:257-267, DACO: 0.8.24
1463075	Vasuvattakul S, Lertpattanasuwan N, Vareesangthip K, Nimmannit S and Nilwarangkur W, 1995, A Negative Anion Gap as a Clue to Diagnose Bromide Intoxication, Nephron Case Report, 69:311-313, DACO: 12.5.4
2588954	Velicky J, Titlbach M, Lojda Z, Dusková J, Vobecký M, Strbák V, Raska I, 1998, Long-term action of potassium bromide on the rat thyroid gland, Acta Histochem. 100:11-23, DACO: 4.4.1
2588956	Velicky J, Titlbach M, Lojda Z, Dusková J, Vobecký M, Raska I, 2004, The effect of bromide on the ultrastructure of rat thyrocytes, Ann. Anat. 186:209-16, DACO: 4.4.1
1463160	Velicky J, Titlbach M, Duskova J, Vobecky M, Strbak V and Raska I, 1997, Potassium bromide and the thyroid gland of the rat: morphology and immunohistochemistry, RIA and INAA analysis (Part I), Ann. Anat. 179(5):421-431, DACO: 12.5.4
1463129	Velicky J, Titlbach M, Lojda Z, Jelinek F, Vobecky M and Raska I, 1997, Expression of the proliferating cell nuclear antigen (PCNA) in the rat thyroid gland after exposure to bromide, Acta histochemica 99:391-399, DACO: 12.5.4
2588957	Vobecky M, Babicky A and Lener J, 1997, Biological Half-Life of Bromine in the Rat Thyroid, Physiol. Res. 46:385-389, DACO: 4.4.1
1460786	Vobecky M, Pavelka S and Babicky A, 2005, Bromide Transfer Through Mothers Milk and its Impact on the Suckling Rat, Biol. Trace Elem. Res. 103:37-48, DACO: 0.8.24
1463125	Vobecky M, Babicky A and Lener J, 1997, Effect of Increased Bromide Intake on Iodine Excretion in Rats, Biol. Trace Elem. Res. 55:215-219, DACO: 12.5.4
1460793	World Health Organization, 2006, WHO Guidelines for Safe Recreational Water Environments: Vol 2, DACO: 12.5 (en anglais seulement)
1463180	Yu CY, Yip PK, Chang YC and Chiu MJ, 2007, Reversible Dysphagia and Dementia in a Patient with Bromide Intoxication, Journal of Neurology, 251(10):1282-1284, DACO: 12.5.4
2588487	Meyers, DP, 1995, Sodium bromide developmental toxicity study in rats - Historical Data, DACO: 4.5.2
2588920	2009, Sodium Bromide: Reverse Mutation Assay "Ames Test" Using Salmonella Typhimurium and Escherichia coli, DACO: 4.5.4

Numéro de document de l'ARLA	Référence
1460754	1984, Acute Dermal Toxicity Study in Albino Rabbits with Sodium Bromide Solution, 46%, DACO: 0.8.24
1460756	1984, Acute Oral Toxicity Study in Albino Rats with Sodium Bromide Solution, 46%, DACO: 0.8.24
1460757	1984, Primary Dermal Irritation Study in Albino Rabbits with Sodium Bromide Solution, 46%, DACO: 0.8.24
1460758	1984, Primary Eye Irritation Study in Albino Rabbits with Sodium Bromide Solution, 46%, DACO: 0.8.24

B.2 Autres renseignements examinés

Renseignements publiés

Numéro de document de l'ARLA	Référence
2637293	Baird-Heinz HE, Van Schoick AL, Pelsor FR, Ranivand L, Hungerford LL, 2012, A systematic review of the safety of potassium bromide in dogs, J Am Vet Med Assoc. 240(6):705-715, DACO: 4.8
2642096	Balcar VJ, Erdo SL, Joo F, Kasa P, Wolff JR, 1987, Neurochemistry of GABAergic system in cerebral cortex chronically exposed to bromide in vivo, J. Neurochem. 48:167-169, DACO: 4.8
2637708	California Environmental Protection Agency, 2009, Public health goal for bromate in drinking water, DACO: 12.5.4
2637283	Cozzolino MF, Pereira KF, Chopard RP, 2005, Analysis of thyroid gland microvascularization in rats induced by ingestion of potassium bromide: a scanning electron microscopy study, Ann Anat.187(1):71-76, DACO: 4.8
2637713	Santé Canada/Comité fédéral-provincial-territorial sur l'eau potable, 2015, Le bromate dans l'eau potable. Document de consultation publique, CODO: 12.5.4
2637297	Hsieh PF, Tsan YT, Hung DZ, Hsu CL, Lee YC, Chang MH, 2007, Bromism caused by mix-formulated analgesic injectables, Hum Exp Toxicol. 26(12):971-973, DACO: 4.8
2642097	Kasa P, Toldi J, Farkas Z, Joo F, Wolff JR, 1987, Inhibition by sodium bromide of acetylcholine release and synaptic transmission in the superior cervical ganglion of the rat, Neurochem. Int. 11 (4): 443-449, DACO: 4.8

Numéro de document de l'ARLA	Référence
2637295	Li D, Pei H, Li X, Liu X, Li X, Xie Y, 2012, Short-term effects of combined treatment with potassium bromide and methimazole in patients with Graves' disease, J Endocrinol Invest. 35(11):971-974, DACO: 4.8
2637298	Meierkord H, Grunig F, Gutschmidt U, Gutierrez R, Pfeiffer M, Draquhn A, Bruckner C, Heinemann U, 2000, Sodium bromide: effects on different patterns of epileptiform activity, extracellular pH changes and GABAergic inhibition, Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 361(1):25-32, DACO : 4.8
2642098	Mizukami Y, Funaki N, Hashimoto T, Kawato M, Michigishi T, Matsubara F, 1988, Histologic features of thyroid gland in a patient with bromide-induced hypothyroidism, Am. J. Clin. Pathol. 89:802-805, DACO: 4.8
2637299	Morrison JE Jr, Friesen RH, 1990, Elevated serum bromide concentrations following repeated halothane anaesthesia in a child, Can J Anaesth. 37(7):801-803, DACO: 4.8
2637303	Newsome WH, Yagminas AP, Villeneuve DC, Franklin CA, 1978, The effect of sodium bromide ingestion on the goitrogenic action of ethylenethiourea in the male rat, Bull Environ Contam Toxicol. 20(5):678-86, DACO: 4.8
2642099	Parducz A, Toldi J, Joo F, Wolff JR, 1989, Inhibition of sodium bromide of synaptic potentiation and calcium accumulation in the superior cervical ganglion of rat, Acta Biologica Hungarica 40(3):221-228, DACO: 4.8
2671577	Paull LC, Scott-Moncrieff JC, DeNicola DB, Glickman N, Refsal KR, Glickman LT, 2003, Effect of anticonvulsant dosages of potassium bromide on thyroid function and morphology in dogs, J Am Anim Hosp Assoc. 39(2):193-202, DACO: 4.8
2637309	Pavelka S, Babicky A, Vobecky M, Lener J, 2000, Bromide kinetics and distribution in the rat II. Biol Trace Elem Res. 76:67-74, DACO: 4.5.9
2637308	Pavelka S, Babicky A, Vobecky M, Lener J, 2001, Effect of high bromide levels in the organism on the biological half-life of iodine in the rat, Biol Trace Elem Res. 82(1-3):125-132, DACO: 4.5.9
2637306	Pavelka S, Babicky A, Vobecky M, Lener J, 2001, High bromide intake affects the accumulation of iodide in the rat thyroid and skin, Biol Trace Elem Res. 82(1-3):133-142, DACO: 4.8
2637310	Pavelka S, Babicky A, Vobecky M, Lener J, 2002, Impact of high bromide intake in the rat dam on iodine transfer to the sucklings, Food Chem. Toxicol. 40:1041-1045, DACO: 4.8
2642100	Rakonczay Z, Kasa P, Wolff JR, 1989, Change in the distribution of acetylcholinesterase molecular forms in the rat superior cervical ganglion after NaBr treatment in vivo, Neurochem. Int. 15: 157-160, DACO: 4.8

Numéro de document de l'ARLA	Référence
2637311	Shi XY, Tomonoh Y, Wang WZ, Ishii A, Higurashi N, Kurahashi H, Kaneko S, Hirose S, 2016, Efficacy of antiepileptic drugs for the treatment of Dravet syndrome with different genotypes, Brain Dev. 38(1):40-46, DACO: 4.8
2642101	Siklos L, Parducz A, Halasz N, Rickmann M, Joo F, Wolff JR, 1990, An unbiased estimation of the total number of synapses in the superior cervical ganglion of adult rats established by the disector method. Lack of change after long-lasting sodium bromide administration. J Neurocytol. 19(4):443-454, DACO: 4.8
2642881	Suzuki S, Kawakami K, Nakamura J, Nishimura S, Yagi K, Seino M, 1994, Bromide, in the therapeutic concentration, enhances GABA-activated currents in cultured neurons of rat cerebral cortex, Epilepsy Res. 19(2):89-97, DACO: 4.8
2637312	Taurog A, Dorris ML, 1991, Peroxidase-catalyzed bromination of tyrosine, thyroglobulin, and bovine serum albumin: comparison of thyroid peroxidase and lactoperoxidase, Arch. Biochem. Biophys. 287:288-296, DACO: 4.8
2642882	Toldi J, Farkas Z, Fehér O, Dames W, Kása P, Gyurkovits K, Joó F, Wolff JR. (1986), 1986, Promotion by sodium bromide of functional synapse formation from foreign nerves in the superior cervical ganglion of adult rat with intact preganglionic nerve supply. Neurosci Lett. 69(1):19-24, DACO: 4.8
2642883	Toldi J, Feher O, Joo F, Antal A, Wolff JR, 1990, Sodium bromide treatment influences the plasticity of somatosensory responses in the rat cortex as induced by enucleation, Neuroscience 37(3):675-83, DACO: 4.8
1443196	USEPA, 1993, R.E.D. FACTS Inorganic Halides, DACO: 12.5
1443192	USEPA, 1993, Reregistration Eligibility Decision Inorganic Halides, DACO: 12.5
2715273	USEPA. 2005. Formation of Bromate Ion from Application of Dihalodialkylhydantoin Sanitizers (BCDMH and DBDMH) into Swimming Pools and Associated Cancer Risks for Swimmers, EPA-HQ-OPP-2009-0168-0009-1, DACO: 12.5
2671576	USEPA, 2005, BROMINE/BROMIDE: Report of the Antimicrobials Division Toxicology Endpoint Selection Committee, DACO: 12.5.4
2637313	van Leeuwen FXR, Hanemaaijer T, Loeber JG, 1988, The effect of sodium bromide on thyroid function, Arch Toxicol Suppl 12:93-97, DACO: 4.8
2637316	Vobecky M, Babicky A, 1994, Effect of enhanced bromide intake on the concentration ratio I/Br in the rat thyroid gland, Biol Trace Elem Res. 43-45:509-516, DACO: 4.5.9

Numéro de document de l'ARLA	Référence
2642095	Vobecky M, Babicky A, Pavelka S, Lener J, 2000, Determination of bromide and iodine in the rat thyroid by short-term INAA, J. Trace Microprobe Tech. 18(3):467-473, DACO: 4.8
2637317	Wolff JR, Joo F, Kasa P, 1993, Modulation by GABA of neuroplasticity in the central and peripheral nervous system, Neurochem Res. 18(4):453-61, DACO: 4.8
2637707	World Health Organization, 2005, Bromate in drinking-water. Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality, DACO: 12.5.4 (en anglais seulement)
2637706	World Health Organization, 2009, Bromide in drinking-water. Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality, DACO: 12.5.4 (en anglais seulement)

C. Renseignements pris en compte dans l'évaluation des risques professionnels et autres que professionnels

C.1 Liste des études et des renseignements présentés par le titulaire

Numéro de document de l'ARLA	Référence
2588489	2015, Investigation of Bromate Formation for Sodium Bromide-Based Products in Swimming Pools, Report ID EG_120115, DACO: 4.8
2649040	2015, Utilisation des biocides dans les piscines et les spas, Présentation à l'ARLA, CODO : 5.1

C.2 Autres renseignements examinés

Renseignements publiés

Numéro de document de l'ARLA	Référence
2710113	USEPA, 2005, Re: Swimmers Exposure to Bromates, EPA-HQ-OPP-2009-0168-0010, DACO: 12.5.5
2711968	USEPA, 2005, Re: FIFRA 6(a)(2): Investigation of the Formation of Bromate Ion (BrO_3^-) in Swimming Pool Water Sanitized with Bromine-Based Sanitizers and HOBr/Br^-, EPA-HQ-OPP-2009-0168-0011, DACO: 12.5.5

Numéro de document de l'ARLA	Référence
2715343	Buist HE, van de Sandt JJM, van Burgsteden JA, de Heer C, 2005, Effects of single and repeated exposure to biocidal active substances on the barrier function of the skin in vitro, Regulatory Toxicology and Pharmacology 43:76-84, DACO: 5.8
2715361	Elsmore, R, 1994, Development of Bromine Chemistry in Controlling Microbial Growth in Water Systems, International Biodeterioration & Biodegradation 245-253, DACO: 5.14
2637713	2015, Le bromate dans l'eau potable, Document de consultation publique, Comité fédéral-provincial-territorial sur l'eau potable, CODO : 12.5
1460773	Shani J, Barak S, Ram M, Levi D, Pfiefer Y, Schlesinger T, Avrach WW, Robberecht H, Van Grieken R, 1982, Serum Bromine Levels in Psoriasis, Pharmacology 25:297-307, DACO: 5.8
2715364	Shani J, Barak S, Levi D, Ram M, Schachner ER, Schlesinger T, Robberecht H, Van Grieken R, Avrach WW, 1985, Skin Penetration of Minerals in Psoriatics and Guinea-Pigs Bathing in Hypertonic Salt Solutions, Pharmacological Research Communications, 17:501-512, DACO: 5.8
2709908	Treager RT, 1966, The Permeability of Mammalian Skin to Ions, The Journal of Investigative Dermatology 46:16-23. DACO: 5.8
2172882	USEPA, 1993, Reregistration Eligibility Decision, Bromine, List D, Case 4015, DACO: 12.5
2711980	USEPA, 1997, Exposure Factor Handbook: 1997 Edition, DACO: 12.5
2712034	USEPA, 2003, User's Manual Swimmer Exposure Assessment Model (SWIMODEL) Version 3.0, DACO: 12.5.5
2715273	USEPA, 2005, Formation of Bromate Ion from Application of Dihalodialkylhydantoin Sanitizers (BCDMH and DBDMH) into Swimming Pools and Associated Cancer Risks for Swimmers, EPA-HQ-OPP-2009-0168-0009-1, DACO: 12.5
2715276	USEPA, 2009, Summary of Human Health Effects Data for the Inorganic Halides Registration Review Decision Document, EPA-HQ-OPP-2009-0168-0004, DACO: 12.5
2715322	USEPA, 2011, Exposure Factor Handbook: 2011 Edition, DACO: 12.5
2637706	World Health Organization, 2010, Bromide in drinking-water, WHO/HSE/WSH/09.01/6. DACO: 12.5 (en anglais seulement)
2715328	World Health Organization, 2011, Guidelines for Drinking-water Quality, Fourth Edition, DACO: 12.5 (en anglais seulement)

Renseignements inédits

Numéro de document de l'ARLA	Référence
1522533	1992, Chemical Manufacturers Association Antimicrobial Exposure Assessment Study, Laboratory Project ID Q626, DACO: 4.6.6, 5.4, 5.5
2649045	USEPA, 2015, Evaluation of Swimmer Exposures Using the SWIMODEL Algorithms and Assumptions, DACO: 12.5.5

D. Renseignements pris en compte dans l'évaluation des risques pour l'environnement

D.1 Liste des études et des renseignements présentés par le titulaire

Numéro de document de l'ARLA	Référence
1158304	1992, ACTIBROM 1338 Testing at Quebec and Ontario Paper, DACO: 8.3.2.3
1167887	1996, BUSAN 1167: Application for the effective control of algal, bacterial and fungal slimes in pulp and paper process waters, DACO: 8.1, 9.1
1170609	1987, Acute Toxicity of Bromine Chloride to Bluegill (*Lepomis Macrochirus*), DACO: 9.5.2.2
1170610	1987, Acute Toxicity of Bromine Chloride to Rainbow Trout (*Salmo Gairdneri*), DACO: 9.5.2.1
1170611	1987, The Acute Toxicity of Bromine Chloride to the Water Flea, *Daphnia Magna*, DACO: 9.3.2
1170613	1988, Acute Toxicity of Hypobromous Acid to Eastern Oysters (*Crassostrea Virginica*) Under Flow-Through Conditions, DACO: 9.4.4
1170614	1988, Acute Toxicity of Hypobromous Acid to Mysid Shrimp (*Mysidopsis Bahia*) Under Flow-Through Conditions, DACO: 9.4.2
1232624	1988, The Acute Toxicity Of Hypobromous Acid To Sheepshead Minnow Under Flow-Through Conditions, DACO: 9.5.2.1
1460777	USEPA, 1993, Reregistration Eligibility Decision Inorganic Halides, DACO: 12.5
1463214	2007, Acute Toxicity to Fish - Golden Shiner, DACO: 12.5.9
1463221	2007, Acute Toxicity to Fish - Rainbow Trout, DACO: 12.5.9
1463228	2007, Acute Toxicity to Invertebrates - Cloeon sp., DACO: 12.5.9

Numéro de document de l'ARLA	Référence
1463235	2007, Acute Toxicity to Invertebrates - Daphnia magna, DACO: 12.5.9
1463239	2007, Acute Toxicity to Invertebrates - Marine Invertebrates - Mysid Shrimp, DACO: 12.5.9
1463242	2007, Acute Toxicity to Salt Water Fish - Marine fish - Inland Silverside, DACO: 12.5.9

D.2 Autres renseignements examinés

Renseignements publiés

Numéro de document de l'ARLA	Référence
2707724	Fisher, DJ, Burton, DT, Yonkos, LT, Turley, SD, and Ziegler, GP, 1999, The relative acute toxicity of continuous and intermittent exposures of chlorine and bromine to aquatic organisms in the presence and absence of ammonia. Wat. Res. 33(3):760-768, DACO: 9.9

Renseignements inédits

Numéro de document de l'ARLA	Référence
2700235	US EPA, 2005, Ecological hazard and environmental risk assessment of bromine and sodium bromide for the registration eligibility decision (RED) document. DACO: 12.5
2700236	USEPA, 1993, Tier Ic EEC's for Hydrobromous [sic] acid, DACO: 12.5